(19)日本国特許庁 (JP) (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-80131

(43)公開日 平成11年(1999) 3月26日

(51) Int.Cl. ⁶ C 0 7 D		識別記号		F I		239/74			
A 6 1 K		ADU				31/505		ADU	
	31/515	AED				31/515		AED	
	31/52	ABE				31/52		ABE	
		ABX						ABX	
			審查請求	未請求	請求	項の数5	FD	(全235頁)	最終頁に続く
(21)出願番	号	特願平9-251348		(71)	出願力	00000	5968		
						三菱化	/学株式	会社	
(22)出願日		平成9年(1997)9月1日				東京都	『千代田	区丸の内二丁	目5番2号
				(72)	発明者	省 北野	靖典		
						神奈川	県横浜	市青葉区鴨志	田町1000番地
						三菱化	/学株式	会社横浜総合	研究所内
				(72)	発明者	首 河原	英治		
						神奈川	県横浜	市青葉区鴨志	田町1000番地
						三菱化	′学株式	会社横浜総合	研究所内
				(72)	発明者	舌 高柳	久男		
						神奈川	県横浜	市青葉区鴨志	田町1000番地
						三菱化	′学株式	会社横浜総合	研究所内
				(74)	代理人	↓ 弁理士	. 長谷.	川・曉司	
									最終頁に続く
				1					

(54) 【発明の名称】 エチニルピリミジン誘導体

(57)【要約】

【課題】 強力なチロシンキナーゼ阻害活性及び癌細胞 増殖抑制作用を有し、制癌剤、免疫抑制剤、血小板凝集 阻害剤、動脈硬化治療薬、抗炎症剤、または癌細胞増殖 抑制薬として有用な新規な化合物を提供する。

【解決手段】 下記一般式(I)で表される新規なエチ ニルピリミジン誘導体。

【化1】

$$\begin{array}{c}
R^{1} \\
N \\
N \\
R^{2}
\end{array}$$
(1)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(I)

【化1】

$$\begin{array}{c}
R^1 \\
N \\
N \\
R^2
\end{array}$$

[但し、上記一般式(I)中、A、Bはそれぞれ独立して(1)ニトロ基;(2)-($\mathrm{CH_2}$) $_{\mathrm{n}}$ ・N R 3 R 4 (式中、 n' は0または1を表し、 R^3 、 R^4 はそれぞれ独立して(a)水素原子;または(b)カルボキシル基もしくは $\mathrm{C_1}\sim\mathrm{C_5}$ のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい $\mathrm{C_1}\sim\mathrm{C_5}$ のアルキル基を表す);またはA、B が一緒になって環を形成し、(3)

【化2】

〔式中、 $X^1 \sim X^4$ はそれぞれ独立して(a)水素原子、(b)ハロゲン原子、(c)ニトロ基、(d)-O R'(式中、R' は(i)酸素原子を 1 個含んでいてもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基、または(ii) $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基、アミノ基もしくはモルホリノ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す)、(e) $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基を表すか、または(f)隣接する置換基が一緒になって環を形成し、 $C_1 \sim C_5$ のオキシアルキレン基を表す);(4)

【化3】

(式中、 $X^5 \sim X^7$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基を表す); (5)

【化4】

(式中、 $X^8 \sim X^{10}$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基、または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基を表す); (6)

【化5】

$$X^{11}$$
 X^{12}

(式中、 X^{11} および X^{12} は水素原子;もしくは $C_1 \sim C_1$ のアルキル基を表す); (7)

【化6】

〔式中、Wは窒素原子または $C-X^{15}$ (式中、 X^{15} は水素原子または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す)を表し、 X^{13} および X^{14} は水素原子または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す〕; (8)

【化7】

(式中、 X^{16} および X^{17} は水素原子または $C_1 \sim C_5$ の アルキル基を表す)を表し、

 R^1 は (1) 水素原子; (2) ハロゲン原子; (3) ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基; (4) フェニル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアル コキシカルボニル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基; (6) ヒドロキシル基; または (7) $C_1 \sim C_5$ のアルキル基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルカノイル基で置換されていてもよいアミノ基を表し、 R^2 は (1)

【化8】

<式中、 R^3 、 R^4 はそれぞれ独立して、(a)水素原子;(b)ハロゲン原子、ピリジル基、ピリダジニル基、もしくは C_3 $\sim C_8$ のシクロアルキル基で置換されていてもよい C_1 $\sim C_5$ のアルキル基;(c) $-COR^6$ (式中、 R^6 は(i)ヒドロキシル基;(ii) C_1 $\sim C_5$ のアルコキシ基;(iii) C_1 $\sim C_5$ のアルコキシ基;(iii) C_1 $\sim C_5$ のアルコキシ基で置換されていてもよいアミノ基;または(iv)ハロゲン原子もしくは C_1 $\sim C_5$ のアルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基を表す);(d)

【化9】

$$-$$
 (CH_2) $_j$ Z^1 Z^2 (式中、 j は 0 、 1 、 2 または 3 を表し、 Z^1 、 Z^2 、

 Z^3 はそれぞれ独立して、(i) 水素原子; (ii) ハロ ゲン原子; (iii)ヒドロキシル基; (iv) $C_1 \sim C_5$ の アルコキシ基;または (v) $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカ ルボニル基を表す);または、 R^3 、 R^4 が互いに環を 形成し、(e) (i) C_1 \sim C_5 のアルキル基、または (ii) - (CH₂)_n " R²⁰ (式中、n" は0、1また は2を表し、R²⁰はカルボキシル基を表すか、またはカ ルボキシル基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニ ル基で置換されていてもよいC3~C8のシクロアルキ ル基を表す)で置換されていてもよいアミノ基; (f) 【化10】

コキシカルボニル基を表す) ; (g)

【化11】

(式中、kは1、2、3または4を表し、R⁷は(i) ヒドロキシル基; (ii) ヒドロキシル基もしくはC,~ C_5 アルキル基で置換されていてもよいアミノ基;また は (iii) $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基を表す);(h)

【化12】

(i)

【化13】

(j)

【化14】

$$\langle \rangle$$

: または(k)

【化15】

を表す。R⁵ は (a) **ビドロメリ**ンル基; (b) C, ~C $_5$ のアルキル基;(c) C_1 $\sim C_5$ のアルコキシカルボ ニル基; (d) $C_1 \sim C_5$ のアルカノイルオキシ基; (e) カルボキシル基; (f)

【化16】

 $-E_{m} - (CH_{2})_{n}$

〔式中、mは0または1を表し、nは0、1、2または 3を表し、Eは(i)酸素原子: (ii) -NHSO 2 -; (iii)-NHCO-; stt (iv) -NR7 -(式中、 R^7 は1) 水素原子; 2) $C_1 \sim C_5$ のアルキ ル基;もしくは3)ヒドロキシル基、カルボキシル基、 もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基で置換さ れていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す)を表 し、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 はそれぞれ独立して、(i) 水素 原子; (ii) ハロゲン原子; (iii)ヒドロキシル基; (iv) $C_1 \sim C_5$ のアルキル基;または $(v) C_1 \sim C$ ₅ のアルコキシ基を表す〕;(g)-O-(CO)_p-G-COR⁸ 〔式中、pは0または1を表し、Gは (i) ヒドロキシル基もしくはアセトキシ基で置換され ていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキレン基;または (ii) 【化17】

を表し、 R^8 は(i)とドロキシル基;(ii) C_1 $\sim C$ 5 のアルコキシ基; または (iii) C1 ~ C5 のアルキル 基で置換されていてもよいアミノ基を表す〕; (h) - $NR^9 R^{10}$ {式中、 $R^9 R^{10}$ はそれぞれ独立して、 (i) 水素原子; (ii) C₁ ~C₅ のアルキル基; (ii i) $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基で置換されてい てもよいC₃~C₈のシクロアルキル基;または(iv) - (CO) $_{q}$ -L- (CO) $_{r}$ R 11 〔式中、 $_{q}$ および $_{r}$ は0または1を表し、Lは1) ヒドロキシル基もしくは アセトキシ基で置換されていてもよく、酸素原子を介し ていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキレン基;または2) C $_{3}$ \sim C_{8} のシクロアルキレン基を表し、 R^{11} は1) ヒド ロキシル基;2) C₁ ~ C₂₀のアルコキシ基;3) ピバ ロイルオキシメトキシ基;または4) $-NR^{12}R^{13}$ (式 中、 R^{12} はa)水素原子;b)ヒドロキシル基;または C) $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表し、 R^{13} はa) 水素原 子; b) フェニル基、カルボキシル基もしくはヒドロキ シル基で置換されていてもよいC₁~C₅のアルキル 基; c) $C_1 \sim C_7$ のアルコキシカルボニル基; d) シ アノ基; e) フェニル基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルキル 基で置換されていてもよいカルバモイル基; f)フェニ ル基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されていて もよいスルホニル基;またはg) $C_1 \sim C_5$ のアルカノ イル基を表す)〕を表すか、またはR⁹、R¹⁰が一緒に なって環を形成し、(v)

【化18】

$$- \sqrt{\frac{(CH_2)_u COR^{14}}{(CH_2)_t}}$$

〔式中、t およびu は0、1 または2 を表し、 R^{14} は

1)ヒドロキシル基;2) $C_1 \sim C_{20}$ のアルコキシ基;3)ピバロイルオキシメトキシ基;4) $-NR^{15}R$ 16 (式中、 R^{15} はa)水素原子;b)ヒドロキシル基;またはc) $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表し、 R^{16} はa)水素原子;b)フェニル基、カルボキシル基および/またはヒドロキシル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基;またはc)シアノ基を表す)〕;(vi)【化19】

-N N- $(CH_2)_s$ - CO_2 R^{17} 〔式中、sは0、1、または2を表し、 R^{17} は1)ヒド

[式中、sは0、1、または2を表し、 $R^{1\prime}$ は1)ヒドロキシル基; 2) $C_1 \sim C_{20}$ のアルコキシ基; 3)ピバロイルオキシメトキシ基; または4)ヒドロキシル基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基を表す〕を表す〕を表す〉を表すか、または、(2)

【化20】



(式中、CyAはベンゼン環、ピリジン環、またはピロール環を表し、Qはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を表し、Vは(1)水素原子、(2) C_1 $\sim C_5$ のアルコキシカルボニル基、(3)カルボキシル基、または(4) $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基もしくはカルボキシル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す)を表す〕で表されるエチニルピリミジン誘導体並びにそれらの水和物、薬理学的に許容される塩、光学活性形、ラセミ体およびジアステレオマー混合物。

【請求項2】 一般式〔I〕中、A、Bが一緒になって 環を形成していることを特徴とする請求項1記載のエチ ニルピリミジン誘導体、並びに、それらの水和物、薬理 学的に許容される塩、光学活性体、ラセミ体、及びジア ステレオマー混合物。

【請求項3】 請求項1または2に記載の化合物および 薬理学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物。

【請求項4】 チロシンキナーゼの活性の亢進に起因する疾患に対する予防及び/又は治療剤として使用される請求項3記載の医薬組成物。

【請求項5】 制癌剤、免疫抑制剤、血小板凝集阻害 剤、動脈硬化治療薬、抗炎症剤または癌細胞増殖抑制薬 として使用される請求項3記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

[0001]

【発明の属する技術分野】本発明は、新規なエチニルピリミジン誘導体に関する。 さらに詳しくは、本発明はチロシン特異的プロテインキナーゼ (以下、チロシンキナーゼ) 阻害活性を有するエチニルピリミジン誘導体に関

する。

[0002]

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】癌の化学療法においては、DNA合成を阻害する薬剤や細胞分裂を阻害する薬剤が多く用いられている。これらの薬剤は一般には細胞に対し毒性を示し、急速に分裂する癌細胞に対しその作用が有効である場合もあるが、多くの場合その作用が癌細胞に限定されないため強い毒性を有し、その結果それに基づく副作用が大きな問題になっているのが現状である。

【0003】チロシンキナーゼは細胞の分化・増殖や細 胞内情報伝達機構において中心的な機能を司ることが良 く知られている。したがって細胞内チロシンキナーゼ活 性の制御の破綻は細胞の分化増殖機構や細胞情報伝達機 構の異常をもたらし、多くの疾患の発症に直接的に関与 するものと考えられている。例えば動脈硬化(Am. J. Physiol. 1991, 260 (4-part 1), C721-C730.); Biochem. Bi ophys. Res. Commun. 1993, 192 (3), 1319-1326. 等)、血小板凝集(FE BS Letters. 1990, 263 (1), 10 4-108.; FEBS Letters. 1992, 309 (1), 10-14. 等)、免疫異常 (FEBS Letters. 1991, 279 (2), 319-322.; J Immunol. 1991, 146 (9), 2965-2971.; Nature, 199 2, 358, 253-255. 等)、乾癬(J. Inv est. Deruatol. 1990, 95, 75-9 5) ;炎症 (Molecular Pharmacol ogy. 1990, 37, 519-525.; Inte rnational Immunology. 199 2, 4(4), 447-453. 等) 等である。またチ ロシンキナーゼ活性は正常細胞に比べ、より頻繁に腫瘍 細胞において検出されることも知られている (Cel 1, 1987, 50, 823)。なかでもHER2、E GFレセプター等の増殖因子受容体チロシンキナーゼは 癌の形成への関与が大きいことが明らかとなってきてお り、臨床的にもヒト癌細胞においてこの受容体チロシン キナーゼ活性が特に亢進していることも見いだされてい る (Cancer Res. 1991, 51, 4430 -4435; Cancer Res. 1992, 52, 3636-3641. ; Cancer Chemoth er. Pharmacol. 1993, 32, 1-1 9. 等)。さらに、脳、肺、胃腸、頭頸部、膀胱、前立 腺、卵巣、食道、子宮等、数多くの腫瘍においてHER 2、EGFレセプターのチロシンキナーゼが過剰に発現 していることも示されている (Med. Bull., 1 991, 47, 87; Expert. Opin. Inv est. Drugs, 1994, 3 (6), 577-5 95;特開平5-208911)。また癌の転移に関係

の深い血管新生においてもEGFレセプターの関与が示されている(J. Biol. Chem. 1995, 129, 895-898; Cancer Res. 1995, 55, 3772-3776)。従って、チロシンキナーゼ活性を阻害する薬剤が動脈硬化等の上記に示したチロシンキナーゼが関与する疾患の予防や治療の他、新しい作用機序を有し、多くの癌種に適応しうる副作用の少ない制癌剤として有用であると考えられる。

【0004】従来のチロシンキナーゼ阻害物質として は、例えば、アーブスタチン(Erbstatin)、 ラベンダスチン(Lavendustin)、ハービマ イシンA (HerbimycinA)、ゲニスタイン (Genistein)、ベンジリデンマロノニトリル 誘導体(特開平2-138238号公報)、α-シアノ ケイ皮酸アミド誘導体(特開昭62-39523号公 報)、3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシスチレ ン誘導体(特開昭62-39522号公報)、3,5tーブチルー4ーヒドロキシスチレン誘導体(特開昭6 2-39523号公報)等が挙げられ、また最近では、 キナゾリン誘導体(特開平6-73025号公報、特開 平5-208911号公報)に代表されるジアリルアミ ン化合物 (Exp. Opin. Ther. Patent s, 1995, 5(12), 1245-57; ibi d, 805-817) が報告されている。

[0005]

【課題を解決するための手段】本発明者らは、鋭意検討の結果、特定構造のエチニルピリミジン誘導体が強力なチロシンキナーゼ阻害活性と癌細胞増殖抑制作用を有することを見い出し、本発明に到達した。即ち、本発明の要旨は、下記一般式(I)で表されるエチニルピリミジン誘導体並びにそれらの水和物、薬理学的に許容される塩、光学活性形、ラセミ体およびジアステレオマー混合物(以下、「本発明のエチニルピリミジン誘導体」ともいう)、

【0006】 【化21】

$$\begin{array}{c}
R^1 \\
N \\
N \\
R^2
\end{array}$$

【0007】 [但し、上記一般式(1)中、A、Bはそれぞれ独立して(1)ニトロ基;(2)ー(C H_2) $_n$ · N R^3 R^4 (式中、n' は0 または1 を表し、 R^3 、 R^4 はそれぞれ独立して(a)水素原子;または(b)カルボキシル基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す);またはA、B が一緒になって環を形成し、(3)

[0008]

【化22】

【0009】 〔式中、 $X^1 \sim X^4$ はそれぞれ独立して (a) 水素原子、(b) ハロゲン原子、(c) ニトロ基、(d) -OR' (式中、R' は (i) 酸素原子を 1 個含んでいてもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基、または (ii) $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、アミノ基もしくはモルホリノ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す)、(e) $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基を表すか、または (f) 隣接する置換基が一緒になって環を形成し、 $C_1 \sim C_5$ のオキシアルキレン基を表す); (4)

[0010]

【化23】

$$X^{5}$$
 X^{6}
 X^{7}

【0011】(式中、 X^5 \sim X^7 はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、 C_1 \sim C_5 のアルコキシ基または C_1 \sim C_5 のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基を表す);(5)

[0012]

【化24】

【0013】(式中、 $X^8 \sim X^{10}$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基を表す);(6)

[0014]

【化25】

$$X^{11}$$
 X^{12}
 X^{12}

【0015】(式中、 X^{11} および X^{12} は水素原子;もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す);(7)

[0016]

【化26】

【0017】 〔式中、Wは窒素原子または $C-X^{15}$ (式

中、 X^{15} は水素原子または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す)を表し、 X^{13} および X^{14} は水素原子または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す〕;(8)

[0018]

【化27】

【0019】 (式中、 X^{16} および X^{17} は水素原子または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す)を表し、 R^1 は(1)水素原子;(2)ハロゲン原子;(3)ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基;(4)フェニル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基;(6)ヒドロキシル基;または(7) $C_1 \sim C_5$ のアルキル基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルカノイル基で置換されていてもよいアミノ基を表し、 R^2 は(1)

【0020】 【化28】

【0021】<式中、 R^3 、 R^4 はそれぞれ独立して、 (a) 水素原子; (b) ハロゲン原子、ピリジル基、ピリダジニル基、もしくは $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基;

(c) $-COR^6$ (式中、 R^6 は(i)ヒドロキシル 基;(ii) $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基;(iii) $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基;または(iv)ハロゲン原子もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基を表す);(d)

[0022]

【化29】

- (CH₂)₁ Z¹
Z²

【0023】(式中、j $\dot{\text{L0}}$ 、1、2または3を表し、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 はそれぞれ独立して、(i) 水素原子; (ii) ハロゲン原子; (iii) ヒドロキシル基; (i $\dot{\text{v}}$) $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基; または ($\dot{\text{v}}$) $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ本が悪を表す); または、 $\dot{\text{R}}^3$ 、 $\dot{\text{R}}^4$ が互いに環を形成し、(e) (i) $\dot{\text{C}}_1 \sim \dot{\text{C}}_5$ のアルキシカルボニル基を表す)。 $\ddot{\text{R}}^{20}$ (式中、 $\ddot{\text{n}}$ " は0、1または2を表し、 $\ddot{\text{R}}^{20}$ はカルボキシル基を表すか、またはカルボキシル基もしくは $\ddot{\text{C}}_1 \sim \ddot{\text{C}}_5$ のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい $\ddot{\text{C}}_3 \sim \ddot{\text{C}}_8$ のシクロアルキル基を表す)で置換されていてもよい

アミノ基; (f)

[0024]

【化30】

$$-N$$
 R^{21} $R^{$

 \sim C₅ のアルコキシカルボニル基を表す);(g)

[0026]

【化31】

【0027】(式中、kは1、2、3または4を表し、 R^7 は(i)ヒドロキシル基;(ii)ヒドロキシル基もしくは C_1 ~ C_5 アルキル基で置換されていてもよいアミノ基;または(iii) C_1 ~ C_5 のアルコキシ基を表

す);(h)

[0028]

【化32】

[0029] (i)

[0030]

【化33】

[0031] (j)

[0032]

【化34】

【0033】; または(k)

[0034]

【化35】

0
 \checkmark 0

【0035】を表す。校Nは(A) ヒドロキシル基; (b) $C_1 \sim C_5$ のアルキル基;(c) $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基;(d) $C_1 \sim C_5$ のアルカノイルオキシ基;(e) カルボキシル基;(f)

[0036]

【化36】

$$-\mathbb{E}_{m} - (\mathbb{C} H_{2})_{n} \underbrace{ Y^{1}}_{Y^{2}}$$

【0037】〔式中、mは0または1を表し、nは0、 1、2または3を表し、Eは(i)酸素原子; (ii) -NHSO2 -; (iii)-NHCO-; stt (iv) -N R^7 - (式中、 R^7 は1) 水素原子; 2) $C_1 \sim C_5$ の アルキル基;もしくは3)ヒドロキシル基、カルボキシ ル基、もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基で 置換されていてもよいC₁~C₅のアルキル基を表す) を表し、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 はそれぞれ独立して、(i) 水素原子; (ii) ハロゲン原子; (iii)ヒドロキシル 基; (iv) $C_1 \sim C_5$ のアルキル基; または (v) C_1 $\sim C_5$ のアルコキシ基を表す〕; (g) -O- (CO) $_{\rm p}$ $-G-COR^8$ 〔式中、pは0または1を表し、Gは (i) ヒドロキシル基もしくはアセトキシ基で置換され ていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキレン基; または (ii)

[0038]

【化37】

【0039】を表し、R* は (i) ヒドロキシル基; (ii) $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基; または (iii) $C_1 \sim$ C₅ のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基を表 す〕; (h) −NR⁹ R¹⁰ {式中、R⁹ 、R¹⁰はそれぞ れ独立して、(i) 水素原子; (ii) $C_1 \sim C_5$ のアル キル基; (iii) $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基で 置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基; または (iv) - (CO) g-L- (CO) R R 11 (式 中、qおよびrは0または1を表し、Lは1)ヒドロキ シル基もしくはアセトキシ基で置換されていてもよく、 酸素原子を介していてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキレン 基;または2) $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキレン基を表 し、 R^{11} は1) ヒドロキシル基; 2) $C_1 \sim C_{20}$ のアル コキシ基;3) ピバロイルオキシメトキシ基;または 4) -NR¹²R¹³ (式中、R¹²はa) 水素原子;b) ヒ ドロキシル基; または c) $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表 し、 R^{13} はa)水素原子;b)フェニル基、カルボキシ ル基もしくはヒドロキシル基で置換されていてもよいC $_{1}$ \sim C_{5} のアルキル基; c) C_{1} \sim C_{7} のアルコキシカ ルボニル基; d) シアノ基; e) フェニル基もしくはC 1 ~ C₅ のアルキル基で置換されていてもよいカルバモ イル基; f) フェニル基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルキル 基で置換されていてもよいスルホニル基;またはg) C ₁ ~ C₅ のアルカノイル基を表す) 〕を表すか、または R⁹、R¹⁰が一緒になって環を形成し、(v)

[0040] 【化38】

$$- \sqrt{ \begin{array}{c} (\text{CH}_2)_u & \text{COR}^{14} \\ (\text{CH}_2)_t \end{array} }$$

【0041】〔式中、tおよびuは0、1または2を表 し、 R^{14} は1) ヒドロキシル基; 2) $C_1 \sim C_{20}$ のアル コキシ基;3) ピバロイルオキシメトキシ基;4)-N R¹⁵R¹⁶ (式中、R¹⁵はa) 水素原子;b) ヒドロキシ ル基;またはc) $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表し、 R^{16} はa) 水素原子;b) フェニル基、カルボキシル基およ び/またはヒドロキシル基で置換されていてもよいC1 $\sim C_5$ のアルキル基; または c) シアノ基を表す)];

[0042]

【化39】

$$-N$$
 $N-(CH2)s -CO2 R17$

-N N-(CH₂)_s-CO₂R¹⁷ 【0043】 (式中、sは0、1、または2を表し、R 17 は1) ヒドロキシル基; 2) $C_1 \sim C_{20}$ のアルコキシ 基;3) ピバロイルオキシメトキシ基;または4) ヒド ロキシル基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換され ていてもよいアミノ基を表す〕を表す〉を表す>を表す か、または、(2)

[0044]

【化40】



【0045】(式中、CyAはベンゼン環、ピリジン 環、またはピロール環を表し、Qはハロゲン原子で置換 されていてもよいフェニル基を表し、Vは(1)水素原 子、(2) $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基、

(3) カルボキシル基、または(4) $C_1 \sim C_5$ のアル コキシカルボニル基もしくはカルボキシル基で置換され ていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す)を表す〕; これらの化合物および薬学的に許容される担体を含んで なる医薬組成物に存する。本発明の医薬組成物は、チロ シンキナーゼの活性の亢進に起因する疾患に対する予防 及び/又は治療剤、具体的には、制癌剤、免疫抑制剤、 血小板凝集阻害剤、動脈硬化治療薬、抗炎症剤、癌細胞 増殖抑制薬として使用される。なお、以下、本発明にお いてはこれらを単に「チロシンキナーゼ阻害薬」ともい

[0046]

【発明の実施の形態】以下、本発明につき詳細に説明す る。本発明の化合物は前記一般式(I)で表されるエチ ニルピリミジン誘導体である。一般式(I)において、 定義されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原 子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、 $C_1 \sim C_5$ のア ルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル 基、isoープロピル基、nーブチル基、isoーブチル基、secーブチル基、tertーブチル基、nーペンチル基、ネオペンチル基等が挙げられ、 $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、nープロポキシ基、isoープロポキシ基、nーブトキシ基、isoーブトキシ基、secーブトキシ基、tertーブトキシ基、nーペンチルオキシ基等が挙げられる。 $C_1 \sim C_5$ のアルカノイル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基等が挙げられる。

【0047】また前記一般式(I)で表される本発明のエチニルピリミジン誘導体は、公知の方法により相当する酸または塩基によって塩に変換される。形成しうる塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、炭酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、あるいはぎ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、しゅう酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、4ートルエンスルホン酸、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等の有機酸の塩が

挙げられる。また、エチニルピリミジン誘導体がカルボン酸等の酸性基を有する場合には、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属の塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属の塩、あるいは、アンモニウム塩、薬理学的に許容される有機アミン(テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、シクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシエチル)アミン、リジン、アルギニン、NーメチルーDーグルカミン等)の塩が挙げられる。なお、エチニルピリミジン誘導体が第3級のアミノ基および/またピリジル基を有する場合には、それぞれ、アンモニウム塩、ピリジニウム塩を形成する場合もある。

【0048】なお、本発明のエチニルピリミジン誘導体は、水和物も形成することができる。以下、本発明の具体例を示す。以下、Meは、メチル基を、Etはエチル基を、Prはプロピル基を、Buはブチル基を、Phはフェニル基を表す。

[0049]

【表1】

$$X^{1} \xrightarrow{N \cap N} X^{2}$$

$$X^{2} \xrightarrow{X^{3}} X^{4} \xrightarrow{R^{2}}$$

R1	X1	X2	Х3	X 4	R ²
Н	H	H	Н	Н	
Н	Н	Н	OMe	Н	
Н	Н	Н	OEt	Н	
Н	Н	Н	0 iPr	Н	
Н	Н	OM€	0 iPr	Н	
Н	Н	OMe	ОМе	Н	
Н	H	ОМе	0Et	н	NEt 2
Н	Н	ОМе	O ⁿ Pr	Н	Me
Н	H	OMe	O ^j Bu	H	
Н	Н	OMe	ОН	H	, The state of the
Н	Β.	OBt	OEt	H	
H	В	0 ⁿ Pr	O ⁿ Pr	H	
H	H	0 ⁱ Pr	OiPr	Н	
Н	Н	OnPr	OMe	Н	
Н	Н	0 ⁱ Pr	OMe	H	
H	OMe	OMe	8	H	

[0050]

【表 2 】

表 - 1 (つづき)

		42	1 1	2 2 G)	
R ¹	X1	X2	Х3	X 4	R ²
Н	Н	O i Bu	OMe	H	
H	Н	0-сн	2-0	Н	
H	Н	Н	0-CF	I ₂ -0	
Н	Н	Q-(CH	(₂) ₂ -0	H	
Н	H	О-(СН	(₂) ₃ -0	H	
H	Н	Н	CI	Н	
Н	Н	CI	C1	Н	
H	H	Н	Br	В	
Н	H	Н	F	B	NEt 2
B	H	Me	Me	B	Me Me
Н	0-	CH2-0	Н	B	
H	0Et	OBt	H	В.	
Н	H	Н	OBt	OE t.	
H	Н	H	C [‡] Bu	Н	
B	Н	0 tBu	OMe	В	
H	Н	Et	Et	H	
Н	H	Br	Br	н	
Н	н	Н	-NHMe	Н	
Н	Н	-NHMe	Н	Н	
Н	Н	H	-NH ₂	Н	
Н	Н	-NH ₂	Н	表	8]

[0051]

表 - 1 (つづき)

		3X -	- 1 (J-78)	
R1	\mathbf{X}^1	X2	Х3	X4	R ²
H	Н	Н	-NMe ₂	Н	
H	Н	-NMe ₂	Н	H	
-NH ₂	Н	OMe	OMe	H	
-NH ₂	H	08t	0Et	Н	
-NH ₂	Н	0 ⁿ Pr	O ⁿ Pr	Н	
-NH ₂	Н	0 i P r	0 i Pr	Н	
-NH ₂	Н	0-0	H ₂ -0	Н	
-NH ₂	Н	Н	-NMe ₂	Н	
F	Н	ОМе	OMe	Н	NEt 2
F	H	0Ét	OEt	H	Me
F	H	Н	-NMe ₂	H	
C1	9	0Me	OMe	Н	
C1	Н	OEt	OBt	H	
-NMe ₂	В	ОМе	OMe	H	
-NMe 2	H	Н	н	Н	
-OMe	H	OMe	OMe	Н	
0СН ₂ С О ₂ Н	Н	ОМе	OMe	Н	
0СH ₂ СО ₂ Н	Н	OEt	OE t	Н	
Ме	Н	Н	Н	Н	
Ph	Н	OBt	0E t	Н	
Ph	H	Н	Н	表 4	1

[0052]

表 - i (つづき)

		₹ 1	- 1 (ソンさり	
R1	X1	X2	Х3	X 4	R²
Н	H	н	Н	B	
Ħ	Н	Н	QMe	H	
8	Н	Н	CBt	Н	
А	Н	Н	OiPr	H	
Н	Н	OMe	OiPr	Н	
Н	Н	ОМе	OMe	Н	
В	Н	OMe	OEt	Н	
Ħ	Н	OMe	0 ⁿ Pr	Н	
Н	Н	OMe	0 iBu	Н	
Н	Н	CMe	OH	Н	N CO ₂ H
Н	Н	0Et	OBt	Н	Me
Н	H	0ºPr	0 ⁿ Pr	Н	
Н	Н	OiPr	OiPr	Н	Ť
Н	Н	Q#Pr	OMe	Н	
Н	Н	0 ⁱ Pr	OMe	Н	
Н	OMe	OMe	Н	H	
H	Н	O i Bu	OMe	Н	
Н	Н	O-CH	2-0	Ħ	
Н	Н	Н	O-CH	2-0	
Н	H	O-(CH	2)2-0	Н	

【0053】 【表5】

表 - 1 (つづき)

R ¹	Х1	X2	X3	X 4	R ²
Н	Н	0-(CF	H ₂) ₃ -0	Н	
Н	Н	H	C1	H	
Н	Н	CI	C1	H	
Н	Н	Н	Br	H	
Н	Н	H	F	Н	
H	Н	Me	Ме	H	
Н	0~	CH2-0	H	Н	$N \rightarrow co_2H$
Н	OBt	OEt	H	Н	N CO ₂ H
Н	Н	Н	0 E t	OBt	,we
Н	Н	Н	O t Bu	Н	
Н	Н	0 ^t Bu	OMe	Н	
Н	Н	Et	Et	H	
Н	. н	Br	Br	Н	
Н	Н	Н	-NНМе	H	
Н	Н	-NHMe	Н	Н	
H	Н	Н	-NH ₂	Н	
Н	Н	-NH ₂	H	Н	
В	Н	Н	-NMe2	H	
Н	Н	-NMe ₂	Н	B	
				表 6	1

[0054]

表 - 1 (つづき)

		24.			
R1	X1	X2	X3	X 4	R ²
-NH ₂	Н	OMe	OMe	Н	
-NH ₂	Н	OEt	OEt	Н	
-NH ₂	H	O ⁿ Pr	0ºPr	Н	
-NH ₂	Н	0 i Pr	0 iPr	Н	·
-NH ₂	Н	0-0	H ₂ -0	Н	
-NH ₂	H	Н	-NMe ₂	Н	
F	H	OMe	QMe	Н	
F	H	OBt	OEt	Н	. № — со.н
F	Н	Н	-NMe ₂	Н	×~~
Cl	Н	ОМе	OMe	Н	Me
C1	Н	OB t.	DEt	Н	
-NMe 2	Н	CMe	OMe	Н	
-NMe ₂	Н	Н	H	Н	
-OMe	Н	OMe	OMe	Н	
OCH ₂ CO ₂ H	Н	OMe	OMe	Н	
осн ₂ со ₂ н	Н	0E t	OEt	Н	
Me	Н	. Н	H .	Н	
Ph	Н	0E t	Œt	H	
Ph	Н	H	Н	Н	

【0055】 【表7】

表 - 1 (つづき)

		ax -	- I (.	ノフさり	
RI	X1	X2	X 3	X4	R ²
Н	Н	Н	Н	Н	
Н	Н	H	OMe	Н	
Н	Н	H	0Et	H	
H	Н	H	0i P r	H	
H	Н	ОМе	0 iPr	Н	
H	Н	OMe	ОМе	H	
Н	H	OMe	0Et	Н	
E	Н	OMe	0ºPr	Н	
H	H	OMe	O ⁱ Bu	Н	Et
Н	H	ОМе	ОН	Н	, N
H	H	0Et	OBt	Ħ	Me CO ₂ H
Н	H	O ⁿ Pr	O ⁿ Pr	H	
Н	Н	0 ⁱ Pr	O i Pr	H	
H	B	0 ⁿ Pr	ОМе	H	
Н	Ð	0 ⁱ Pr	ОМе	H	
Н	0Me	ОМе	H	H	
H	Н	O i Bu	OMe	H	
H	Н	0-сн	2-0	H	
Н	Н	Н	0-сн	2-0	
Н	Н	O-(CH	₂) ₂ -0	Н	

【0056】 【表8】

表 - 1 (つづき)

R1	X1	X2	Х3	X4	R ²
H	8	O-(CH	2)3-0	Н	
H	Ð	Н	Cl	H	
Н	H	Cl	CI	H	
Н	Н	Н	Br	H	
Н	Н	Н	F	Н	
H	Н	Ме	Me	Н	
Н	0~	CH ₂ -0	Н	Н	Bt N. O
Н	0Et	OEt	Н	Н	Me CO₂H
Н	H	Н	OEt	OEt	ine
Н	Н	H	O†Bu	H	
Н	H	O ^t Bu	OMe	Н	
Н	H	Bt	Bt	H	
Н	H	Br	Br	H	
H	H	H	-NНМе	H	
Н	Н	-NHMe	H	H	
Н	Н	Н	-NH ₂	Н	
Н	Н	-NH ₂	H	Н	
Н	Н	Н	-NMe ₂	Н	
Н	Н	-NMe 2	Н	Н	

【0057】 【表9】

表 - 1 (つづき)

		4.	τ (2267	
R ¹	X1	X2	X3	X 4	R ²
-NH ₂	Н	OMe	OMe	Н	
-NH ₂	Н	OEt	0Et	Н	
-NH ₂	Н	O ⁿ Pr	0 nP r	Н	
-NH ₂	Ħ	OiPr	OiPr	H	
-NH ₂	Н	0-0	H ₂ -0	H	
-NH ₂	н	H	-NMe ₂	Н	
F	Н	OMe	OMe	H	
F	н	0Et	0Et	H	Bt N
F	Н	Н	-NMe ₂	Н	CO ₂ H
C1	Н	OMe	ОМе	н	we de la company
C1	H	O Et	OBt	Н	
-NMe ₂	H	OMe	Оме	Н	
-NMe ₂	А	Н	Н	H	
-OMe	В	ОМе	ОМе	H	
осн ₂ со ₂ н	H	OMe	OMe	H	·
0СH ₂ СО ₂ Н	Н	OBt	OEt	H	
Ме	Н	Н	Н	Н	
Ph	Н	OBt	OEt	Н	
Ph	Н	H	H	Н	

【0058】 【表10】

表 - 1 (つづき)

R1	X1	X2	X3	X 4	R ²
Н	Н	· H	Н	Н	
H	Н	Н	OMe	H	
Н	Н	Н	OBt	Н	
Н	Н	Н	Oipr	Н	
H	Н	OMe	OiPr	Н	
Н	Н	OMe	OMe	Н	
Н	Н	OMe	OEt	Н	
Н	Н	ОМе	O ⁿ Pr	Н	
Н	Н	ОМе	O i Bu	Н	₽.
H	Н	ОМе	OH	н	Bt N
Н	Н	OEt	OBt	Н	CO ₂ Me
Н	H	0 nPr	0ºPr	H	0
Н	H	OiPr	OiPr	Н	.
Н	В	0nPr	OMe	H	
H	8	0 ⁱ Pr	OMe	H	
H	OMe	ОМе	H	H	
Н	H	O ⁱ Bu	OMe	H	
Н	Н	0-сн	2-0	H	
Н	H	Н	0-сн	2-0	
Н	Н	O-(CH	2)2-0	Н	

[0059]

【表11】

表 - 1 (つづき)

		_			
R1	X1	X 2	Х3	X4	R ²
Н	Н	0- (C)	12)3-0	Н	
H	Н	Н	C1	H	
Н	Н	C1	C1	Н	
Н	Н	Н	Br	Н	
Н	Н	H	F	Н	
Н	Н	Ме	Me	H	
H	0-	CH2-0	Н	H	
H	OBt	OBt	Н	H	77.4
Н	Н	Н	0Et	OBt	Bt N
Н	Н	н	O t Bu	н	Me CO ₂ Me
Н	Н	0 tBu	OMe	Н	
Н	Н	Et	Bt	Н	, and the second
Н	H	Br	Br	H	
Н	Ð	H	-NHMe	Н	
Ð	8	-инме	Н	Н	
Н	H	Н	-NH ₂	H	
Н	H	-NH ₂	Н	H	
Н	H	Н	-NMe ₂	H	
Н	Н	-NMe ₂	Н	Н	

【0060】 【表12】

表 - 1 (つづき)

		44	1 (
R1	X1	X2	X8	X4	R ²
-NH ₂	Н	ОМе	OMe	H	
-NH ₂	Н	0Bt	OEt	H	
-NH ₂	Н	0ªPr	O ⁿ Pr	Н	
-NH ₂	Н	0 iPr	OiPr	H	
-NH2	H	0-0	H ₂ -0	H	
-NH ₂	H	Н	-NMe ₂	Н	
F	В	OMe	OMe	H	
F	В	0Bt	OBt	H	P4
F	H	Н	-NMe ₂	Н	Et N
C1	Н	ОМе	DMe	Н	Me CO ₂ Me
CI	Н	0Bt	OE t	Н	
-NMe ₂	Н	OMe	OMe	Н	
-NMe ₂	Н	Н	Н	Н	
-OMe	Н	ОМе	OMe	Н	
0CH ₂ CO ₂ H	Н	OMe	OMe	Н	
0CH ₂ CO ₂ H	Н	OEt	0E t	Н	
Me	H	. н	H	H	
Ph	Н	OBt	OE t	Н	
Ph	Н	Н	Н	Н	

【0061】 【表13】

表 - 1 (つづき)

R1			衣	– T (.	つつさん	
H H ORT ORT H H H OOPT OOPT H H H OOME OOPT H H H OOPT OOME H H H OOPT OME H H H OOME H H H NMe2 H H H NMe2 H H H NMe2 H H NH2 H OME OME H F H OOME OME H F H OOME OME H H H OOPT OOPT H H H OOPT OOPT H H H NMe2 H H H OOPT OOPT H H H OOME OME H H H OOPT OOPT H NH2 H OME OME H H H OOPT OOPT H NH2 H OME OME H H H OOPT OOPT H NH2 H OME OME H H H OOPT OOPT H NH2 H OME OME H NH2 H OOME OME H F H OOME OME H	ŖΙ	X1	X 2	X3	X 4	R2
H H O¹Pr O¹Pr H H H O¹Pr O¹Pr H H H OMc O¹Pr H H H OMc O¹Bu H H H O¹Pr OMe H H H O¹Pr OMe H H H O¹Pr OMe H H H O-CH20- H H H NMe2 H H H NMe2 H H H OBt OBt H NH2 H OMc OMe H F H OM OME OME H F H OM OME CME H H H O¹Pr O¹Pr H H H ONE CME H H H O¹Pr O¹Pr H H H OME O¹Pr H H H OME O¹Pr H H H OME O¹Pr H H H ONE O¹Pr H H H O¹Pr OʻPr OʻPr H H H OʻPr OʻPr H NMe2 H OʻPr OʻPr H	·H	Н	OMe	OMe	Н	
H H O¹Pr O¹Pr H H H OMe O¹Pr H H H OMc O¹Bu H H H O¹Pr OMe H H H O·C(CH₂)₂-O H H H NMe₂ H NH₂ H OBt OBt H NH₂ H OMe OMe H F H OMe OMe H F H OMe OMe H H H O³Pr O¹Pr H H H OMe O¹Pr H H H ONe O¹Pr H H H ONe O¹Pr H H H O³Pr O³Pr H H H O°Pr O°Pr H NH₂ H OMe OMe H NH₂ H OME OME H F H Oßt Oßt H	Н	Н	Œt	O€t	H	
H H OMe O'BU H H H OME O'BU H H H O'Pr OME H H H O-C-CH2O- H H H M NMe2 H H H NMe2 H H H NMe2 H H H OBt OBt H H H OME OME H F H OME OME H H H OME OTPR H H H OTPR OTPR H H H OME OTPR H H H OME OME H H H OTPR OME H H H OC-CH2O H H H NME2 H H H H OME OME H NH2 H OME OME H F H OME OME H	Н	Н	∂nPr	Onpr	H	
H H OMC O'BU H H H O'Fr OMC H H H O'Fr OMC H H H O-C-CH2O- H H H M O-C(CH2)2-O H H H H NMC2 H H H NMC2 H NH2 H OMC OMC H F H OMC OMC H F H OMC OMC H H H O'Fr O'Fr H H H O'Fr O'Fr H H H NMC2 H H H O'Fr OMC OMC H H H O'FR OMC OMC H	Н	Н	0iPr	OiPr	H	
H H O¹Pr OMe H H H −0-CH₂0- H H H C-(CH₂)₂-O H H H H NMe₂ H H NMe₂ H H NH₂ H OBt OBt H NH₂ H OMe OMe H F H OMe CMe H F H OBt CEt H H H O¹Pr O¹Pr H H H O¹Pr OMe H H H NMe₂ H H H NMe₂ H H H ONe OMe H H H O³Pr OMe H H H O³Pr OMe H H H O³Pr O™e H NMe₂ H OMe OMe H NH₂ H OMe OMe H NH₂ H OMe OMe H	Н	Н	OMe	OiPr	Н	
H H H -0-CH ₂ 0- H H H O-(CH ₂) ₂ -O H H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H NH ₂ H OBt OBt H NH ₂ H OMe OMe H F H OMe CMe H H H ONE CEt H H H OPT OPT H H H O-CH ₂ 0 H H H H O-CH ₂ 0 H H H O-CH ₂ 0 H H H H H H H H H H H H H H H H H H H	H	Н	OMe	OtBu	H	ONO CO E+
H H H O-(CH ₂) ₂ -O H H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H NH ₂ H OBt OBt H NH ₂ H OMe OMe H F H OMe OMe B F H OME CME B H H O+Pr O+Pr B H H O+Pr O+Pr B H H O+Pr OME H H H O-CH ₂ O H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H O-(CH ₂) ₂ -O H H H O-(CH ₂) ₂ -O H NH ₂ H OME OME H NH ₂ H OME OME H NH ₂ H OBT OBT H	Н	Н	0 i Pr	OMe	H	N W WOZEL
H H C-(CH ₂) ₂ -O H H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H NH ₂ H OBt OBt H NH ₂ H OMe OMe H F H OMe OMe H F H OME CEt H H H OME CET H H H OME OME H H H OPT OPT H H H OPT OME H H H OOME H H H OOME H H H OOME OME H H H OOME OME H H H OOME OME H H H OOME OPT H H H OOME OME H H H OOME OME H NM2 H OME OME H NM2 H OME OME H F H OBT OME H	H	H	-0-0	H ₂ 0-	H	Me]
H H NMe₂ H H NH₂ H OBt OBt H NH₂ H OMe OMe H F H OMe OMe H F H OBt CEt B H H Obt CEt B H H Obt CEt B H H Ofpr Oipr H H H Oipr OMe H H H NMe₂ H H H NMe₂ H H H O-(CH₂)₂-O H NH₂ H OME OME H NH₂ H OME OME H NH₂ H OBt OBt H NH₂ H OBt OBt H F H OBt OBt H F H OBt OBt H	Н	Н	O-(CH	(2)2-0	Н	
NH₂ H OBt OBt H NH₂ H OMe OMe H F H OMe OMe H F H OBt CEt H H H OMe CEt H H H OPT OPT H H H OMe OMe H H H OMe H H H H NMe₂ H H H H NMe₂ H H H H OPT OPT H H H OMe OMe H NH₂ H OBt OBt H F H OMe OMe H	H	H	Н	NMe ₂	H	, and the second
NH2	H	Н	NMe ₂	H	H	
F H OMe OMe H F H OBt OEt B H H OMe OMe B H H OPT OPT B H H H OPT OPT B NH2 H OME OME B F H OBT OPT B	NH ₂	Н	0Et	OBt	Н	
F	NH ₂	Н	OMe	OMe	H	
H H OME CME B H H OBt CEt B H H O†Pr O†Pr H H H OME O†Pr B H H O†Pr OME H H H O-CH2O H H H NMe2 H H H NMe2 H H H O°CCH2)2-O H H H C°CPr O°CPr H NH2 H OME OME H NH2 H OME OME H F H OBT OME H	F	Н	OMe	OMe	Н	
H H OBt CE	F	H	OBt	CEt	В	
H H O [†] Pr O [†] Pr H H H OMe O [†] Pr H H H O [†] Pr OMe H H H O [†] CH ₂ O H H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H O ⁻ (CH ₂) ₂ -O H H H C ⁰ Pr O ⁰ Pr H NH ₂ H OMe OMe H NH ₂ H OEt OEt H F H OMe OMe H	Н	H	OMe	OMe	В	
H H OME O¹Pr H H H O¹Pr OME H H H O¹Pr OME H H H NMe2 H H H NMe2 H H H H O-(CH2)2-O H H H O°Pr O°Pr H NH2 H OME OME H NH2 H OEt OEt H F H OME OME H	H	Н	OBt	OEt	В	
H H OiPr OMe H H H O-CH2O H H H H NMe2 H H H NMe2 H H H O-(CH2)2-O H H H COPR OOPR H NH2 H OME OME H NH2 H OEt OEt H F H OME OME H	E	Н	0 ^t Pr	OiPr	H	
H H D-CH ₂ O H H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H O-(CH ₂) ₂ -O H H H C°Pr O°Pr H NH ₂ H OMe OMe H NH ₂ H OEt OEt H F H OMe OMe H	H	H	OMe	OiPr	H	
H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H H O-(CH ₂) ₂ -O H H H O^0Pr O^0Pr H NH ₂ H OMe OMe H NH ₂ H OBt OBt H F H OMe OMe H	H	Н	OiPr	OMe	Н	
H H 0-(CH ₂) ₂ -0 H H H C ⁿ Pr O ⁿ Pr H NH ₂ H OMe OMe H NH ₂ H OEt OEt H F H OEt OBt H F H OMe OMe H	Н	Н	0-0	H ₂ 0	Н	^N∕~°∩ U
H H 0-(CH ₂) ₂ -0 H H H C ⁿ Pr O ⁿ Pr H NH ₂ H OMe OMe H NH ₂ H OEt OEt H F H OEt OBt H F H OMe OMe H	Н	Н	H	NMe ₂	H	N W2n
H H 0-(CH ₂) ₂ -0 H H H C ⁿ Pr O ⁿ Pr H NH ₂ H OMe OMe H NH ₂ H OEt OEt H F H OEt OBt H F H OMe OMe H	Н	Н	NMe ₂	Н	Н	Me
NH2 H OMe OMe H NH2 H OEt OEt H F H OBt OMe H	Н	Н	0-(сн	2)2-0	Н	()
NH2 H OEt OBt H F H OBt OBt H F H OMe OMe H	Н	Н	OaPr	OnPr	Н	
F H OME OME H	NH ₂	H	OMe	ОМе	Н	
F H OMe OMe H	NH ₂	Н	0Et	OEt	H	
	F	Н	OEt	OEt	Н	
表14】	F	Н	OMe	0Me		
					表	14]

[0062]

表 - 1 (つづき)

R1 X1 X2 X3 X4 H H CMe OMe H H H OBt OBt H H H OPT OPT H H H OPT OPT H H H OME OPT H H H OME OPT H H H OPT OME H H H OME OME H H H OME OME H H H OME OME H F H OME OME H H H OME OME H H H OPT OPT H H H OPT OPT H H H OPT OME H H H OME OME H H H OME OME H H H OME OME H H H OPT OME H H H OPT OME H H H OPT OME H H H OME OME H H H OPT OME H H H OME OME H H H OME OME H H H OPT OME H H H H H H H H OPT OME H			表 -	- 1 (つづき)	
H H OBt OBt H H H OOPT OOPT H H H OOPT OOPT H H H OOPT OOPT H H H OOME OOPT H H H OME OOPT H H H OME OOPT H H H OOME OOME H H H NMe2 H H NH2 H OBT OBT H NH2 H OME OME H F H OME OME H H H OOPT OOPT H H H OOPT OOPT H H H OOPT OOPT H NH2 H OOME OME H H H OOPT OOPT H NH2 H OOME OME H H H OOPT OOPT H NH2 H OOME OME H H H OOPT OOPT H NH2 H OOME OME H H H OOPT OOPT H NH2 H OOME OME H H H OOPT OOPT H NH2 H OOME OME H H H OOPT OOPT H NH2 H OOME OME H F H OOME OME H NH2 H OOME OME H F H OOME OME H NH2 H OOME OME H F H OOME OME H NH2 H OOME OME H F H OOME OME H	R1	X1	X2	Х3	X 4	R ²
H H OOPT OOPT H H H OOPT OOPT H H H OOME OOME H H H OOPT OME H H H OOPT OME H H H OOME OOME H H H NME2 H H H NME2 H H H OME OME H NH2 H OOME OME H F H OOME OME H H H OOPT OOPT H H H OOPT OOPT H H H NME2 H H H H OOPT OOPT H H H OOPT OOPT H NH2 H OOME OME H H H OOPT OOPT H NH2 H OOME OME H H H OOPT OOPT H NH2 H OOME OME H H H OOME OME H H H OOPT OOPT H NH2 H OOME OME H NH4 OOME OME H NH4 OOME OME H NH5 OOME OME H NH5 OOME OME H NH6 OOME OME H NH7 H OOME OME H NH8 OOME OME H NH8 OOME OME H	Η	Н	0Me	OMe	Н	
H H ONE OiPr H H H OME OiPr H H H OME OtBU H H H OIPr CME H H H O-C-CH20- H H H NMe2 H H H NMe2 H H H NMe2 H H H OBt OBt H H H OME OME H H H OME OME H F H OME OME H H H OOPP OiPr H H H OOPP OiPP H NH2 H OME OME H NH2 H OME OME H F H OOPP OIPP H NH2 H OME OME H	Н	Н	OBt	0Et	Н	
H H OMe O¹Pr H H H OMe O¹Pr H H H OME O¹Pr CME H H H O¹Pr CME H H H O⁻CCH₂O⁻─ H H H NMe₂ H H H NMe₂ H H NH₂ H OME OME H F H OME OME H H H OME O™E H H H O™E₂ H H H H H O™E₂ H H H H O™E₂ H H H H O™E₂ H H H H H H O™E₂ H H H H H O™E₂ H H H H H O™E₂ H H H H O™E₂ H H H H O™E₂	Н	Н	0 ⁿ Pr	OnPr	Н	
H H ONE O'BU H H O'PT CMC H H H O'PT CMC H H H O-(CH ₂) ₂ -O H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H NH ₂ H OBt OBt H F H OBt OBt H H H O'PT O'PT H H H O'PT O'PT H H H NMe ₂ H H H H O'PT O'PT H NH ₂ H OME O'ME H F H O'Bt O'Bt H F H O'Bt O'Bt H	H	H	0iPr	OiPr	H	
H H O1Pr CMe H H H -0-CH20- H H H NMe2 H H H NMe2 H H H NMe2 H H H NMe2 H H H OME OME H F H OBt OEt H H H O3Pr O3Pr H H H O1Pr OME H H H NMe2 H H H O1Pr OME H	В	Н	OMe	OiPr	Н	·
H H O-CH ₂ O- H H H O-(CH ₂) ₂ -O H H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H NH ₂ H OBt OEt H NH ₂ H OMe OMe H F H OBt OBt H H H OPT OPT H H H NMe ₂ H H H O-(CH ₂) ₂ -O H H H OME OME H H OPT OPT H H H OPT OPT H NH ₂ H OME OME H H H OME DIPT H H H O-(CH ₂) ₂ -O H H H OPT OPT H NH ₂ H OME OME H F H ORT ORT H NH ₂ H OME OME H	H	H	OMe	OtBu	Н	CONH ₂
H H H NMe2 H H H NMe2 H H H NMe2 H H H NMe2 H NH2 H OBt OBt H NH2 H OME OME H F H OBt OBt H H H OME OME H H H OBT OPT H H H NMe2 H H H OOPT OPT H NH2 H OME OME H H H OPT OPT H NH2 H OME OME H H H OOPT OPT H NH2 H OME OME H H H OOPT OPT H NH2 H OME OME H H H OOPT OPT H NH2 H OME OME H	H	H	0iPr	CMe	H	
H H H NMe2 H H H NMe2 H H H NMe2 H H H NMe2 H NH2 H OBt OBt H NH2 H OME OME H F H OBt OBt H H H OME OME H H H OBT OPT H H H NMe2 H H H OOPT OPT H NH2 H OME OME H H H OPT OPT H NH2 H OME OME H H H OOPT OPT H NH2 H OME OME H H H OOPT OPT H NH2 H OME OME H H H OOPT OPT H NH2 H OME OME H	B	Н	-0-0	H ₂ 0-	H	Me
H H NMe₂ H H NH₂ H OBt OBt H NH₂ H OMe OMe H F H OBt OBt H H H OME OME H H H OBt OBt H H H OBT OBT H H H OPT OPT H H H NMe₂ H H H NMe₂ H H H OPT OPT H NH₂ H OME OME H	H	H	0-(CH	2)2-0	Н	
NH₂ H OBt OEt H NH₂ H OMe CMe H F H OMe OMe H F H OBt OBt H H H OBt OBt H H H OBt OBt H H H OiPr OiPr H H H OiPr OMe H H H NMe₂ H H H NMe₂ H H H Ompr Ompr H NH₂ H OME OME H NH₂ H OME OME H NH₂ H OBt OBt H F H OME OME H	H	H	H	NMe ₂	H	
NH2	Ð	Н	NMe ₂	Н	Н	
F H OMe OMe H F H OBt OBt H H OMe OMe H H H OME OME H H H OBT OBT H H H OME OIPT H H H OIPT OME H H H NMe2 H H H NMe2 H H H OPT OPT H NH2 H OME OME H NH2 H OBT OME H F H OME OME H	NH ₂	Н	0Bt	OEt	Н	
F H OBt OBt H H H OMe OMe H H H OBt ORt H H H OiPr OiPr H H H OiPr OMe H H H OiPr OMe H H H NMe2 H H H NMe2 H H H OPR OPR H NH2 H OBT OME H NH2 H OBT OME H F H OME OME H	NH ₂	Н	OMe	OMe	Н	
H H OME OME H H H OBt OBt H H H OiPr OiPr H H H OiPr OME H H H OiPr OME H H H NMe2 H H H NMe2 H H H O-(CH2)2-O H H H OPR OPP H NH2 H OME OME H NH2 H OBt OBt H F H OME OME H	F	Н	OMe	OMe	Н	
H H OBt ORT H H H OiPr OiPr H H H OiPr OMe H H H OiPr OMe H H H NMe2 H H H NMe2 H H H O-(CH2)2-O H H H OPr OPR H NH2 H OBT OBT H NH2 H OBT OBT H F H OME OME H	F	H	OBt	OEt	Н	
H H O ¹ Pr O ¹ Pr H H H OME O ¹ Pr H H H O ¹ Pr OME H H H O ¹ Pr OME H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H O ⁻ (CH ₂) ₂ -O H H H O ⁻ (CH ₂) ₂ -O H NH ₂ H OME OME H NH ₂ H OBt OEt H F H OME OME H	Ð	H	OMe	OMe	Н	
H H OME OIPT H H H OIPT OME H H H O-CH ₂ O H H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H H O-(CH ₂) ₂ -O H H H OPT OPT H NH ₂ H OME OME H NH ₂ H OEt OEt H F H OME OME H	H	H	OBt	OEt	H	
H H OiPr OMe H H H O-CH ₂ O H H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H H O-(CH ₂) ₂ -O H H H O''Pr O''Pr H NH ₂ H OMe OMe H NH ₂ H OEt OEt H F H OMe OMe H	H	Н	0 ⁱ Pr	QiPr	Н	
H H C-CH ₂ C H H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H O-(CH ₂) ₂ -O H H H O''Pr O''Pr H NH ₂ H OMe OMe H NH ₂ H OBt OEt H F H OMe OMe H	В	H	OMe	OiPr	Н	
H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H H O-(CH ₂) ₂ -O H H H O ⁿ Pr O ⁿ Pr H NH ₂ H OMe OMe H NH ₂ H OEt OEt H F H OMe OMe H	Н	Н	0iPr	OMe	Н	
H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H O-(CH ₂) ₂ -O H H H O"Pr O"Pr H NH ₂ H OMe OMe H NH ₂ H OBt OBt H F H OMe OMe H	Ħ	H	0-0	H ₂ O -	Н	COMPOR
H H O-(CH ₂) ₂ -O H H H O ⁿ Pr O ⁿ Pr H NH ₂ H OMe OMe H NH ₂ H OEt OEt H F H OEt OMe H	Н	Н	H	NMe ₂	Н	Common
$ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	Н	H	NMe ₂	Н	Н	, N
NH2 H OMe GMe H NH2 H OBt OEt H F H OEt OEt H F H OMe OMe H	Н	Н	0-(CH	2)2-0	H	
NH2 H OEt OEt H F H OBt OBt H F H OMe OMe H	H	Н	0 ⁿ Pr	0ºPr	H	
F H OMe OMe H	NH ₂	Н	OMe	OMe	H	
F H OMe OMe H	NH ₂	Н	0Et	OEt	H	
	F	н	OBt	OBt	Н	
【表15】	P	Н	OMe	OMe		
					表	15]

[0063]

		表	- 1	つづき)	
R1	Χı	X2	X3	X4	R2
H	H	0Me	OMe	Н	***
H	H	OBt	OEt	H	-
Н	Н	0 ⁿ Pr	OnPr	H	
Н	Н	OiPr	OiPr	Н	
H	Н	0Me	OiPr	Н	Q Me
Н	Н	OMe	O†Bu	Н	N Ve CO ₂ H
H	H	OtPr	OMe	Н	N H
H	Н	-0-	CH ₂ O-	H	Me CO ₂ H
H	Н	0-(0)	H ₂) ₂ -0	Н	1
H	Н	Н	NMe ₂	Н	T F
H	Н	NMe ₂	Н	Н	
NH ₂	H	0Et	OBt	Н	1
NH ₂	H	0Me	OMe	H	
F	H	OMe	CMe	Н	
P ·	Н	OBt	0E t	Н	
Н	Н	OMe	OMe	Н	
Н	Н	0Et	OBt	Н	
Н	Ħ	OiPr	OiPr	Н	
H	Н	OMe	0iPr	H	
H	Н	OiPr	OMe	H	
Н	Н	0-0	CH ₂ O	H	
Н	Н	Н	NMe ₂	Н	Et CONH. CO.H
					ı ∨ıv∨ Yınını, Dilah i

F H DMe DMe H 表 16】

 ${\rm NMe}_{\,2}$

0ⁿPr

0Me

0Bt

OBt

0-(CH₂)₂-0

0nPr

CMe

0E t

0Et

H

H

H

Н

H

Н

H

NH2

NH₂

F

Ή

H

H

H

Н

表 - 1 (つづき)

		改	- 1 (つつさ/	
R1	χı	X2	Х3	X 4	R2
٠Н	H	OMe ·	OMe	H	
Н	Н	OBt	0Et	Н	·
Н	Н	Oubt	0 ⁿ Pr	H	
Н	H	OiPr	OiPr	H	
Н	Н	OMe	OiPr	Н	
Н	Н	OMe	OtBu	Н	
Н	Н	0 ⁱ Pr	OMe	Н	17
Н	Н	-0-0	H ₂ 0-	Н	
H	Н	0- (CH	₂) ₂ -D	Н	
H	Н	H	NMe ₂	H	CO P.
H	Н	NMe ₂	Н	H	COSDI
NH ₂	Н	OEt	0Et	Н	
NH ₂	Н	ОМе	OMe	Н	
F	Н	0)Me	OMe	Н	
F	Н	0Et	0E t	H	
Н	Н	OMe	OMe	Н	
Н	H	0Et	OBt	H	
H	В	gipr	0iPr	Н	
H	В	OMe	OiPr	H	
H	H	OiPr	OMe	H	
H	Н	0-0	H ₂ O	Н	TI .
Н	Н	Н	NMe ₂	Н	
Н	Н	NMe ₂	Н	Н	
Н	Н	0-(сн	₂) ₂ -0	Н	, N
H	H	0ºPr	O ⁿ Pr	Н	U2 ^H
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OEt	0Et	H	
F	Н	0E t	0Et	Н	
F	Н	OMe	0Me	Н	
				1 → →	7.1

[0065]

表17】

表 - 1 (つづき)

R1 X1 X2 X3 X4 R2 H H H OMe OMe H H H OPP OPP H H H OPP OPP H H H OMe OPP H H H OMe OPP H H H OMe OPP H H H OH OPP H H H OH OMe H H H OMe OMe H H H OMe OMe H H H OMe OMe H F H OMe OMe H H H			400,	1 (J / 2/	
H H OBt OBt H H H Oner Oner H H H Oipr Oipr H H H OME Oipr H H H OME Oibu H H H O-CH2O- H H H OBt OBt H H H NMe2 H H H NMe2 H H H OME OME H NH2 H OBt OBt H F H OBt OBt H H H Oipr Oipr H H H Oipr Oipr H H H NMe2 H H H Oipr Oipr H H H Oipr Oipr H H H NMe2 H H H Oipr Oipr H H H NMe2 H H H Oipr Oipr H NH2 H OME OME H NH2 H OME OME H F H OME OME H	R1	X1	X 2	Х3	X 4	R2
H H O ⁰ Pr O ⁰ Pr H H H O ⁰ Pr O ⁰ Pr H H H OMe O ⁰ Pr H H H O ⁰ Pr OMe H H H O ⁰ Pr OMe H H H O ⁰ Pr OMe H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H NH ₂ H OBt OEt H NH ₂ H OMe OMe H F H OMe OMe H F H OBt OEt H H H O ⁰ Pr O ⁰ Pr H H H O ⁰ Pr O ⁰ Pr H H H O ⁰ Pr O ⁰ Pr H H H O ⁰ Pr O ⁰ Pr H H H O ⁰ Pr O ⁰ Pr H H H O ⁰ Pr O ⁰ Pr H H H O ⁰ Pr O ⁰ Pr H H H O ⁰ Pr O ⁰ Pr H H H O ⁰ Pr O ⁰ Pr H H H O ⁰ Pr O ⁰ Pr H H H O ⁰ Pr O ⁰ Pr H H H O ⁰ Pr O ⁰ Pr H H H O ⁰ Pr O ⁰ Pr H H H O ⁰ Pr O ⁰ Pr H NH ₂ H OMe OMe H F H O ⁰ Pr O ⁰ Pr H NH ₂ H OME OME H F H O ⁰ Pt O ⁰ Pr H NH ₂ H OME OME H	Н	Н	OMe	OMe	Н	
H H OiPr OiPr H H H OMe OiPr E H H OMe OiBu H H H OiPr OMe H H H OiPr OMe H H H O-CCH2O- H H H NMe2 H H H NMe2 H H H OBt OEt H H H OME OME H F H OBt OEt H H H OiPr OiPr H NH2 H OME OME H F H ORT OET H F H ORT OET H F H OME OME H	Н	Н	0E t	0Et	Н	·
H H OME O'PT H H OME O'BU H H H O'PT OME H H H O-CH2O- H H H NMe2 H H H NMe2 H H H NMe2 H H H OEt OEt H H H OME OME H F H OEt OEt H H H O'PT O'PT H NH2 H OME OME H NH2 H OBT O'PT H NH2 H O'PT O'PT H NH4 O'PT O'PT H NH4 O'PT O'PT H NH5 O'PT O'PT H NH6 O'PT O'PT H NH7 O'PT O'PT H NH8 O'PT O'PT H NH9 O'PT O'PT O'PT H NH9 O'PT O	H	Н	0 ⁿ Pr	OnPr	Н	
H H OME O'BU H H H O'P' OME H H H O-CR20- H H H NMe2 H H H NMe2 H H H NMe2 H H NH2 H OBT OET H NH2 H OME OME H F H OET OET H H H O'P' O'P' H H H O'CR20 H H H O'P' O'P' H NH2 H O'P' O'P' H NH4 H O'P' O'P' H NH4 H O'P' O'P' H NH5 H O'P' O'P' H NH6 H O'P' O'P' H NH6 H O'P' O'P' H NH7 H O'P' O'P' H NH8 H O'P' O'P' H NH9 H O'P' O'P' H	Н	H	OiPr	0iPr	H	
H H OiPr OMe H H H O-CH ₂ O- H H H O-CH ₂ O- H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H OBt OEt H H OME OME H F H OEt OEt H H H OME OME H H H OOPR OPR H H H OOPR OPR H H H OOPR OPR H NMe ₂ H OME OME H NMe ₃ H OME OME H	Н	H	OMe	OiPr	H	
H H H NMe2 H H NMe2 H H NH2 H OEt OEt H NH2 H OMe OMe H F H OME OME H F H OEt OEt H H H OME OME H H H OME OME H H H OOME OOME H H H OOME OOME H H H OOME OOME H H H H OOME H H H OOME OOME H NMe2 H OOME OME H NMe2 H OOME OME H	Н	Н	OMe	O†Bu	H	
H H H NMe2 H H NMe2 H H NH2 H OEt OEt H NH2 H OMe OMe H F H OME OME H F H OEt OEt H H H OME OME H H H OME OME H H H OOME OOME H H H OOME OOME H H H OOME OOME H H H H OOME H H H OOME OOME H NMe2 H OOME OME H NMe2 H OOME OME H	Н	H	DiPr	OMe	Н	
H H H NMe2 H H NMe2 H H NH2 H OEt OEt H NH2 H OMe OMe H F H OME OME H F H OEt OEt H H H OME OME H H H OME OME H H H OOME OOME H H H OOME OOME H H H OOME OOME H H H H OOME H H H OOME OOME H NMe2 H OOME OME H NMe2 H OOME OME H	H	H	-0-0	H ₂ 0-	Н	Me
H H NMe2 H H NH2 H OEt OEt H NH2 H OMe OMe H F H OEt OEt H H H OMe OMe H H H OOME OOME H NMe2 H OOME OME H	H	H	0-(CH	₂) ₂ -0	Н	
NH₂ H OBt OEt H NH₂ H OMe OMe H F H OMe OMe H F H OEt OEt H H H OMe OMe H H H OiPr OMe H H H OiPr OMe H H H OiPr OMe H H H H NMe₂ H H H H OiPr OiPr H NH₂ H OiMe OMe H NH₂ H OiBt OiEt H F H OiMe OiMe H H OiMe OiMe H	H	H	H	NMe ₂	Н	
NH2	H	H	NMe ₂	Н	H	
F H OMe OMe H F H OEt OEt H H H OME OME H H H OME OME H H H OIPT OIPT H H H OIPT OME H H H O-CH2O H H H H NMe2 H H H NMe2 H H H H OOPT OOPT H NH2 H OME OME H NH2 H OET OET H NH2 H OET OET H F H OET OET H	NH ₂	H	OEt	0E t	Н	
F H OEt OET H H H OMe OMe E H H H OBT OET H H H OiPr OiPr H H H OiPr OME H H H OiPr OME H H H O-CH2O H H H H NMe2 H H H O-CCH2O H H H OOPR OOPR H NH2 H OME OME H NH2 H OBT OET H NH2 H OBT OET H F H OBT OET H	NH ₂	Н	OMe	OMe	Н	•
H H OMe OMe H H H OBt OEt H H H OiPr OiPr H H H OME OiPr OME H H H O-CH2O H H H H NMe2 H H H NMe2 H H H OPR OPR H H H OPR OPR H H H OPR OPR H NH2 H OME OME H NH2 H OBT OET H F H OME OME H	P	H	OMe	OMe	Н	
H H OBt OET H H H OiPr OiPr H H H OME OiPr H H H O-CH2O H H H H NMe2 H H H NMe2 H H H H O-CCH2)-O H H H OPR OPR H NH2 H OME OME H NH2 H OBT OET H NH2 H OBT OET H F H OBT OET H	P	Н	0Et	0Et	Н	
H H OiPr OiPr H H H OME OiPr H H H OiPr OME H H H O-CH2O H H H NMe2 H H H NMe2 H H H O-CCH2O H H H O-CCH2O H NMe2 H OME OME H NMe2 H OBt OET H F H OBT OFT H	Н	Н	OMe	OMe	H.	
H H OMe OiPr H H H OiPr OMe H H H O-CH ₂ O H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H B O-(CH ₂) ₂ -O H H H OnPr OnPr H NH ₂ H OMe OMe H NH ₂ H OEt OEt H F H OMe OMe H	H	H	OBt	0Et	H	
H H 0iPr 0Me H H H 0-CH ₂ 0 H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H O-(CH ₂) ₂ -0 H H H OnPr 0nPr H NH ₂ H OMe OMe H NH ₂ H OBt OEt H F H OMe OMe H	H	Н	OiPr	0iPr	Н	
H H O-CH ₂ O H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H O-(CH ₂) ₂ -O H H H O ⁿ Pr O ⁿ Pr H NH ₂ H OMe OMe H NH ₂ H OEt OEt H F H OMe OMe H	Н	Н	OMe	0iPr	Н	
H H NMe ₂ H H NMe ₂ H H H O-(CH ₂) ₂ -0 H H H O^pr O^pr H NH ₂ H OMe OMe H NH ₂ H OEt OET H F H OMe OME H	Н	Н	OiPr	OMe	H	
H H NMe ₂ H H H O-(CH ₂) ₂ -O H H H O ⁿ Pr O ⁿ Pr H NH ₂ H OMe OMe H NH ₂ H OEt OET H F H ORE OME H	Н	Н	0-C	H ₂ 0	Н	
H H O^Pr O^Pr H NH2 H OMe OMe H NH2 H OEt OET H F H OET OET H F H OME OME H	H	9	Н	NMe ₂	H	Me CONII
H H O^Pr O^Pr H NH2 H OMe OMe H NH2 H OEt OET H F H OET OET H F H OME OME H	Ħ	B	NMe ₂	H	H	Me Cunn2
NH2 H OMe OMe H NH2 H OBt OEt H F H OBt OMe H F H OMe OMe H	H	B	0-(CH	2)2-0	Н	\odot
NH2 H OEt OEt H F H OBt OBt H F H OMe OMe H	H	Н	O ⁿ Pr	0ºPr	H	·
F H OBt GEt H F H OMe OMe H	NH ₂	Н	OMe	OMe	Н	
F H OMe OMe H	NH ₂	Н	OEt	OE t	H	
	F	Н	OBt	OEt	H	
表18】	F	Н	OMe	ОМе		
					表 1	8]

[0066]

表 - 1 (つづき)

		-	- `		
R1	X 1	X2	Х3	X4	R2
·H	H	OMe	OMe	Н	
H	H	0Et	0E t	H	
H	H	0ºPr	0ºPr	H	
H	H	QiPr	OiPr	Н	
H	H	OMe	0iPr	H	
H	Н	OMe	O ^t Bu	Н	
Н	H	OiPr	0Me	H	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\
Н	Н		H ₂ 0-	H	
H	Н	0-(CH	(₂) ₂ -0	H	CO-B+
H	H	Н	NMe ₂	H	00261
H	Н	NMe ₂	Н	H	
NH ₂	H	0Et	OBt	H	
NH ₂	Н	OMe	ОМе	H	
F	Ð	OMe	OMe	H	
F	B	OBt	OBt	H	
H	B	OMe	OMe	H	
H	В	OBt	OEt	H	·
H	Н	OiPr	OiPr	Н	
H	H	OMe .	OiPr	H	
H	H	OiPr	OMe	H	
H	H	0-0	H ₂ 0	H	→
H	H	H	NMe ₂	H	
Н	H	NMe ₂	H	Н	700 11
H	Н	Ð-(CH	2)2-0	Н	CO₂H
H	Н	O ⁿ Pr	OºPr	Н	
NH ₂	Н	OMe	OMe	Н	
NH2	H	OBt	0E t	Н	
F	н	OEt	0Et	H	
F	Н	OMe	OMe	Н	

【0067】 【表19】

表 - 1 (つづき)

R1 X1 X2 X3 X4 R2			衣	- T 6.	つつさし	
H	R1	Χ¹	X2	Х3	X4	R2
H H O ⁰ Pr O ⁰ Pr H H B O ⁰ Pr O ¹ Pr H H B OMe O ¹ Pr H H B OMe O ¹ Pr H H B OMe O ¹ Pr H H B O ⁰ Pr OMe H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H NH ₂ H OBt OEt H NH ₂ H OMe OMe H F H OMe OMe H F H OMe OMe H H H O ¹ Pr O ¹ Pr H H H O ¹ Pr O ¹ Pr H H H O ¹ Pr OMe H H H O ¹ Pr OMe H H H O ¹ Pr OMe H H H O ¹ Pr O ² Pr H H H O ¹ Pr O ² Pr H H H O ¹ Pr O ² Pr H H H O ¹ Pr O ² Pr H H H O ¹ Pr O ² Pr H H H O ² Pr O ² Pr H H H O ² Pr O ² Pr H H H O ² Pr O ² Pr H H H O ² Pr O ² Pr H H H O ² Pr O ² Pr H H H O ² Pr O ² Pr H H H O ² Pr O ² Pr H H H O ² Pr O ² Pr H H H O ² Pr O ² Pr H H H O ² Pr O ² Pr H H H O ² Pr O ² Pr H NH ₂ H O ² Pr O ² Pr H	·H	H	ОМе	OMe	H	
H H OIP OIP H H B OMC OIP H H B OIP OMC H H B OIP OMC H H B O-CH ₂ O- H H B O-CH ₂ O- H H B NMc2 H H NMc2 H H NH2 H OMC OMC H F H OMC OMC H F H OMC OMC H H H OIP OIP H H H OIP OIP H H H OMC OIP H H H OIP OIP H H H OIP OMC H H H OCCH ₂ O H H H NMc2 H H H NMc2 H OMC OMC H NMc4 OMC6 H NMc5 OMC6 H NMc6 OMC6 H NMc6 OMC6 H NMc6 OMC6 H NMc7 OMC6 OMC6 H	H	B	OEt	OBŧ	Н	·
H H OMe O¹Pr H H B OMe O¹Bu H H B OiPr OMe H H B O¹Pr OMe H H B O¹Pr OMe H H B O⁻CH₂O⁻ H H B O⁻CH₂O⁻ H H B O⁻CH₂O⁻ H H B NMe₂ H H NMe₂ H H NH₂ H Oßt Oßt H F H OMe OMe H F H Oßt Oßt H H H OßPr Oße H H H OßPr Oße H H H OßPr Oße H H H O⁻CH₂O H H H NMe₂ H H H OOPr Oße H H H O⁻CH₂O H H H O⁻CH₂O H H H O⁻CH₂O H H H O¬CH₂O H H H D O¬CH₂O H	H	H	0ªPr	OnPr	H	
H H OME O'BU H H H O'PT OME H H H O'PT OME H H H O-CH20- H H H NMe2 H H H NMe2 H H H NMe2 H NH2 H OME OME H F H OME OME H H H O'PT O'PT H H H O'PT O'PT H H H NMe2 H H H O'PT O'PT H NH2 H O'PT O'PT H NH4 O'PT O'PT H NH5 O'PT O'PT H NH5 O'PT O'PT H NH6 O'PT O'PT H NH6 O'PT O'PT H NH7 O'PT O'PT H NH6 O'PT O'PT H NH6 O'PT O'PT H NH7 O'PT O'PT H NH8 O'PT O'PT O'PT H NH8 O'PT O'PT H NH8 O'PT O'PT O'PT H NH8 O'PT O'PT O'PT O'PT H NH8 O'PT O'PT O'PT O'PT O'PT O'PT O'PT O'PT	H	H	OiPr	OiPr	H	
H H O¹Pr OMe H H H O¹Pr OMe H H H O-CCH₂O- H H H NMe₂ H H H NMe₂ H H H NMe₂ H NH₂ H OMe OMe H F H OMe OMe H F H OBt OEt H H H OMe O¹Pr H H H O-CH₂O H H H NMe₂ H H H OME O¹Pr H H H O-CH₂O H H H O-CH₂O H H H O-CH₂O H H H O-CH₂O H H H O-CCH₂O H H H O-CCO₂H H H H O-CCH₂O H H H O-CCH₂O H H H O-CCO₂H H H H O-CCOΩH H H O-CCOΩH H	H	H	OMe	OiPr	H	
H H NMe2 H H NH2 H OBt OBt H NH2 H OMe OMe H F H OMe OMe H F H OBt OBt H H H OBt OBt H H H OBt OBt H H H OIPT OIPT H H H OIPT OME H H H OO-CH2O H H H NMe2 H H H O^-CCH2O H H H OO-CCH2O-C H NH2 H OO-CCH2O-C H NH2 H OO-CCH2O-C H NH2 H OO-CCH2O-C H NH2 H OME OME H NH2 H OBT OBT H NH2 H OME OME H F H OBT OBT H	H	B	ОМе	OtBu	H	
H H NMe2 H H NH2 H OBt OBt H NH2 H OMe OMe H F H OMe OMe H F H OBt OEt H H H OBt OEt H H H OBT OET H H H OME OPT OME H H H NMe2 H H H NMe2 H H H O^-CH2O H H H NMe2 H H H O^-CCH2O H NH2 H OME OME H	H	H	0iPr	OMe	H	• O CO2Me
H H NMe2 H H NH2 H OBt OBt H NH2 H OMe OMe H F H OMe OMe H F H OBt OBt H H H OBt OBt H H H OBT OBT H H H OME OPT OME H H H NMe2 H H H NMe2 H H H O^-(CH2)2-C H NH2 H OME OME H NH2 H OME OME H NH2 H OME OME H H H O^PT OMPT H NH2 H OME OME H F H OBT OET H	H	Ħ	-0-C	H ₂ 0-	Н	Me
H H NMe2 H H NH2 H OBt OBt H NH2 H OMe OMe H F H OMe OMe H F H OBt OEt H H H OBt OEt H H H OBT OET H H H OME OPT OME H H H NMe2 H H H NMe2 H H H O^-CH2O H H H NMe2 H H H O^-CCH2O H NH2 H OME OME H	H	H	0-(СН	2)2-0	Н	0
NH ₂ H OBt OBt H NH ₂ H OMe OMe H F H OMe OMe H F H OBt OEt H H H OBt OEt H H H OBT OFT H H H OPT OPT H H H OPT OME H NH ₂ H OME OME H NH ₂ H OME OME H F H ORT OET H	H	H	H	NMe ₂	Н	-
NH ₂ H OMe OMe H F H OMe OMe H F H OBt OEt H H H OME OME H H H ORT OTH H H H OTH OTH H NMe ₂ H NMe NMe ₂ H NMe NMe NMe NMe NMe NMe NMe NM	Н	Н	NMe ₂	H	Н	
F H OMe OMe H F H OBt OEt H H H OMe OMe H H H OBT OET H H H OPT OPT H H H O-CH2O H H H NMe2 H H H NMe2 H H H O-CCH2O H H H D-CCH2O H H H H D-CCH2O H H H H D-CCH2O H H H D-CCH2O H H H H D-CCH2O H H H H D-CCH2O H H H H D-CCH2O H H H H D-CCH2O H H H H D-CCH2O H H H H D-CCH2O H H H H D-CCH2O H H H H D-CCH2O H H H H D-CCH2O H H H H D-CCH2O H H H H D-CCH2O H H H H D-CCH2O H H H H H D-CCH2O H H H H D-CCH2O H H H H D-CCH2O H H H H H D-CCH2O H H H H H H D-CCH2O H H H H D-CCH2O H H H H D-CCH2O H H H H H H H H D-CCH2O H H H H H H D-CCH2O H H H H H H H H D-CCH2O H H H H H H H H H D-CCH2O H H H H H H H H H H H H H H H H H H	NH ₂	Н	OBt	OEt	Н	
F H OBt OEt H H H OMe OMe H H H OBt OEt H H H OPT OPT H H H OPT OME H H H O-CH2O H H H NMe2 H H H NMe2 H H H O-CH2O2-C H H H OPT OPT H NH2 H OME OPT H NH2 H OET OET H NH2 H OET OET H	NH ₂	Н	OMe	OMe	Н	
H H OME OME H H H ORT OET H H H OPT OPT H H H OPT OME H H H O-CH2O H H H NMe2 H H H NMe2 H H H O-CH2)2-C H H H OPT OPT H NH2 H OME OPT H NH2 H OET OET H F H ORE OME H	F	H	OMe	OMe	H	
H H OBt OBt H H H OiPr OiPr H H H OME OiPr H H H O-CH2O H H H NMe2 H H H NMe2 H H H O-(CH2)2-C H H H OAPr OAPr H NH2 H OME OME H NH2 H OOE OME H NH2 H OOE OME H F H OME OME H	F	Н	OBt	0E t	Н	
H H OiPr OiPr H H H OMe OiPr H H H OiPr OMe H H H O-CH2O H H H NMe2 H H H NMe2 H H H O-(CH2)2-C H H H OOPr OAPr H NH2 H OME OME H NH2 H OET OET H F H OET OET H	Ħ	Н	OMe	OMe	Н	
H H OME O¹Pr H H H O¹Pr OME H H H O-CH2O H H H NMe2 H H H NMe2 H H H O-(CH2)2-C H H H O^Pr O^Pr H NH2 H OME OME H NH2 H OEt OEt H F H OME OME H	H	Н	OBt	0E t	Н	
H H 0¹Pr OMe H H H 0-CH₂O H H H NMe₂ H H H NMe₂ H H H O-(CH₂)₂-O H H H O^Pr O^Pr H NH₂ H OMe OMe H NH₂ H OEt OEt H F H OMe OMe H	Н	Н	OiPr	OiPr	Н	
H H O-CH2O H H H NMe2 H H NMe2 H H H O-(CH2)2-C H H H OPT OAPT H NH2 H OME OME H NH2 H OEt OEt H F H OME OME H	Н	Н	OMe	OiPr	Ħ	
H H O-(CH ₂) ₂ -G H H H O ^o Pr O ^o Pr H NH ₂ H OMe OMe H NH ₂ H OEt OEt H F H OEt OMe H	Н	Н	OiPr	DMe	Н	
H H O-(CH ₂) ₂ -G H H H O ^o Pr O ^o Pr H NH ₂ H OMe OMe H NH ₂ H OEt OEt H F H OEt OMe H	H	H	0-0	H ₂ O	Н	CO2H CO2H
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	Н	Н	Н	NMe ₂	Н	Me
H H O^Pr O^Pr H NH2 H OMe OMe H NH2 H OEt OEt H F H OME OME H F H OME OME H	Н	Н	NMe ₂	Н	Н	0
NH2 H OMe OMe H NH2 H OEt OEt H F H OEt OMe H F H OMe OMe H	H	Н	0-(сн	2)2-0	Н	· ·
NH ₂	H	Н	0ºPr	Q ^a Pr	Н	
F H OME OME H	NH ₂	Н	OMe	OMe	Н	
F H DMe OMe H	NH2	H	OE t	0£t	H	
	F	Н	OEt	0Et	Н	
表20	F	Н	DMe	OMe		
[22 0]					【表 2	0]

[0068]

		表 -	- 1	(つづき)	
)R 1	X1	X 2	Х3	X 4	R2
·H	H	OMe	OMe	Н	
H	H	0Et	OEt	Н	
Н	Н	0ºPr	OnPr	Н	
Н	H	0 ⁱ Pr	OiPr	Н	
Н	Н	OMe	OiPr	Н	
Н	Н	OMe	OtBu	Н	Ме
Н	H	0 ⁱ Pr	OMe	Н	Me • N ∕n∕n u
H	Н	-0-0	H ₂ 0-	H	N CO2H
H	H	0-(CH	2)2-0	H	0
Н	Н	H	NMe ₂	H	-
H	Н	NMe ₂	Н	H	
NH ₂	Н	OEt	0Et	Н	
NH ₂	H	OMe	OMe	Н	
F	H	OMe	OMe	Н	
F .	H	0Et	0Et	H	
Н	Н	0Me	OMe	H	
H	H	0Et	OBt	H	
Н	Н	0iPr	0iPr	H	
H	H	0Me	OiPr	Н	
Н	H	0iPr	ОМе	H	.0
Н	H	0-C	H ₂ 0	H	000 COO CO
H	H	Η	NMe 2	Н	
H	В	NMe ₂	Н	Н	Me
Ħ	B	0-(CH	2)2-0	Н	\odot
H	В	0ªPr	0 ⁿ Pr	H	
NH ₂	В	OMe	OMe	Н	
NH ₂	6	OBt	OBt	H	
F	H	0Bt	OEt	Н	
F	Н	OMe	OMe	Н	
				【表 2	1]

[0069]

表 - 1 (つづき)

		衣	- 1 (-	フフさん	
R1	Х1	X2	Х3	X 4	R2
·H	Н	OMe ·	OMe	Н	
Н	Н	OEt	OEt	Н	
Н	Н	OnPr	OnPr	Н	
H	Н	0iPr	DiPr	Н	
Н	Н	OMe	OiPr	H	
Н	Н	OMe	OtBu	H	
Н	Н	OiPr	OMe	Н	
Н	Н	-0-0	H ₂ 0-	H	
Н	Н	0-(CH	l ₂) ₂ -0	Н	, and the second
Н	H	H	NMe ₂	H	
Н .	Н	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OEt	0Et	Н	
NH ₂	Н	OMe	OMe	Н	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	0Et	0Et	H	
Н	Н	0Me	OMe	Н	
Н	Н	0Et	OBt	H	
Н	В	0iPr	0iPr	Ħ	
Н	H	OMe	OiPr	H	
H	B	OiPr	OMe	H	
H	В	0-0	H ₂ O	H	
В	В	H	NMe ₂	Н	•>0 -> CO2H
H	В	NMe ₂	Н	Н	Me 0 002m
Н	B	0-(CH	2)2-0	H	
H	Н	0ºPr	0°Pr	H	Me 0 CO ₂ H
NH ₂	Н	OMe	OMe	Н	-
NH ₂	Н	OBt	OE t	H	,
F	Н	OBt	OEt	Н	
F	Н	OMe	OMe	H	
				1 + 0	

[0070]

表22】

表 - 1 (つづき)

R¹ X¹ X² X³ X⁴ R²			表 -	- 1 (5	つづき)	
H H OEt OEt H H H OnPr OnPr H H H OiPr OiPr H H H OMC OiBu H E H OiPr OMC H E H O-CH20- H H H NMe2 H H NMe2 H H NH2 H OEt OEt H NH2 H OMC OMC H F H OMC OMC H F H OOMC OMC H F H OOMC OMC H H H OIPr OIPr H H H OiPr OIPr H H H OiPr OMC H H H OMC OMC H	RI	X1	Х2	X3	X 4	R2
H H COAPT OAPT E H H H OME OIPT H H H OME OIPT H H H OME OIBU H H H OME H H H OOME H H H NMe2 H H H NMe2 H NH2 H OME OME H F H OME OME H F H OOME OME H H H OIPT OIPT H H H OIPT OIPT H H H OME OIPT H H H OME OIPT H H H OME OIPT H H H OOME OIPT H H H OOME H H H OOME OIPT H H H OOME H H H OOME H H H OOME OIPT H NH2 H OOME OIME H	Н	Н	ОМе	OMe	H	
H H OIPr OiPr H H H OMe O'Bu H H H OMe O'Bu H H H OIPr OMe H H H OOME D'Bu H H H OIPr OME H H H OCCH2)2-O H H H H NMe2 H H H NMe2 H H NH2 H OME OME H F H OME OME H F H OOME OME H H H OIPr OIPr H H H OIPr OIPr H H H OIPr OIPr H H H OIPr OME H H H OIPr OME H H H OIPr OIPr H H H OIPr OME H H H OIPr OIPr H H H OIPr OME H H H OIPr OME H H H OIPr OIPr H H H OIPr OME H H H OIPr OME H H H OIPr OME H H H OIPr OIPr H H H OIPr OIPr H H H OIPr OME H H H OIPr OIPr H NH2 H OME OME H	Н	Н	0Et	0Et	Н	
H H OMe O¹Pr H H H OMe O¹Bu H H H OME O¹Bu H H H O¹Pr OMC H H H O¹Pr OMC H H H H O¹Pr OMC H H H H NMe₂ H H H NMe₂ H H NE₂ H OME OME H F H OME OME H F H OME OME H H H OPr O¹Pr H H H O¹Pr OʻPr H H H NMe₂ H H H NMe₂ H H H ONE OME H H H O¹Pr OʻPr H H H OʻPr OʻPr H NH₂ H OME OME H NH₂ H OME OME H	H	Н	0 ⁿ Pr	O ⁿ Pr	К	
H H OMe O'Bu H H H OiPr OMe H H H OiPr OMe H H H O-CH20- H H H OCCH20- H H H NMe2 H H NMe2 H H NMe2 H NH2 H OEL OEL H NH2 H OME OME H F H OME OME H F H OOL OEL OEL H H H OOL OEL OEL H OH H H OOL OEL OEL H H H OOL OH H H H OOL OH H H H OOL OH H H H OOL OH H H H OOL OH H H H OOL OH H H H OOL OH H H H OOL OH H H H OOL OH H H H OOL OH H H H OOL OH H H H OOL OH H H H OOL OH H NH2 H OOL OH H NH2 H OME OME H NH2 H OME OME H NH2 H OME OME H NH2 H OME OME H NH2 H OME OME H NH2 H OME OME H NH2 H OME OME H	H	H	0iPr	OiPr	H	
H H H O¹Pr OMe H H H H O-CH₂O- H H H H NMe₂ H H H NMe₂ H H H NMe₂ H H H OME OME H F H OME OME H F H OOME OME H H H OOME OME H H H OOME OME H H H H OOME H H H H OOME H NMe₂ H OOME OME H NMe₂ H H NMe₂ H OOME OME H NMe₂ H OOME OME H NMe₂ H OOME OME H	Н	Н	ОМе	OiPr	H	
H H C-CH ₂ O- H H H C-CCH ₂ O-O H H H H C-CCH ₂ O-O H H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H NH ₂ H OEt OEt H NH ₂ H OMe OMe H F H OME OME H F H OET OET H H H OOPT OOPT H H H H OOPT OOPT H H H OOPT OOPT H NH ₂ H OME OME H H H OOPT OOPT H NH ₂ H OME OME H H H OOPT OOPT H NH ₂ H OME OME H H H OOPT OOPT H NH ₂ H OME OME H NH ₂ H OME OME H NH ₂ H OME OME H	Н	Н	OMe	OtBu	H	
H H C-(CH ₂) ₂ -0 H H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H NH ₂ H OEt OEt H NH ₂ H OMe OMe H F H OMe OMe H F H OET OET B H H H OFT OFF H H H OFT OFF H H H H OFT OME H H H H O-CH ₂ O H H H H NMe ₂ H H H H O-CH ₂ O H H H H O-CCH ₂ O H H H H O-CCH ₂ O H NH ₂ H OME OME H NH ₂ H OME OME H NH ₂ H OME OME H	Н	H	OiPr	OMe	H	Н
H H C-(CH ₂) ₂ -0 H H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H NH ₂ H OEt OEt H NH ₂ H OMe OMe H F H OMe OMe H F H OET OET B H H H OFT OFF H H H OFT OFF H H H H OFT OME H H H H O-CH ₂ O H H H H NMe ₂ H H H H O-CH ₂ O H H H H O-CCH ₂ O H H H H O-CCH ₂ O H NH ₂ H OME OME H NH ₂ H OME OME H NH ₂ H OME OME H	H	H	-0-0	H ₂ 0-	H	Me Me
H H NMe₂ H H NH₂ H OEL OEL H NH₂ H OMe OMe H F H OMe OMe H F H OEL OEL B H H H OME OME H H H OEL OEL B H H H OFP OFP H H H OFP OFP H H H H OFP OFP H H H H OFP OFP H H H H OFP OFP H H H H OFP OFP H H H H OFP OFP H H H H OFP OFP H H H H OFP OFP H H H OFP OFP H H H OFP OFP H NH₂ H OME OME H NH₂ H OME OME H NH₂ H OME OME H	Н	H	O- (CH	2)2-0	Н	,
NH₂ H OEt OEt H NH₂ H OMe OMe H F H OMe OMe H F H OEt OBt H H H H OMe OMe H H H H OMe OiPr H H H H OMe OiPr H H H H OCCH₂O H H H H NMe₂ H H H H NMe₂ H H H OPr OPr H H H OMe OMe H NH₂ H OMe OMe H NH₂ H OBt OBt H F H OMe OMe H	H	H	H	NMe ₂	Н	
NH2	Н	Н	NMe ₂	Н	H	
F H OME OME H F H OEt OBt H H H OME OME H H H OFP OFP H H H OFP OFP H H H OFP OME H H H NME2 H H H OPP OPP H NH2 H OME OME H NH2 H OME OME H F H OME OME H	NH ₂	Н	0Et	0Et	H	
F H OEt OBt H H H OMe OMe H H H OFT OFT H H H OFT OME H H H OFT OME H H H NMe2 H H H OPT OPT H H H OPT OPT H NMe2 H H NMe3 H H NMe4 OME H	NH ₂	H	0Me	OMe	H	
H H OME OME H H H OET OBT H H H OOPT OOPT H H H OOPT OME H H H NMe2 H H H NMe2 H H H OOPT OOPT H H H OOPT OOPT H NH2 H OME OME H NH2 H OOME H NH2 H OOME H	F	H	OMe	OMe	H	
H H OEt OBT H H H OiPr OiPr H H H OME OiPr H H H OiPr OME H H H NMe2 H H H NMe2 H H H H O-(CH2)2-O H H H OOPr OOPT H NH2 H OME OME H NH2 H OBT OET H NH2 H OBT OET H F H OME OME H	F	H	0Et	OBt	H	
H H OiPr OiPr H H H OME OiPr H H H OiPr OME H H H O-CH2O H H H NMe2 H H H H O-(CH2)2-O H H H OPP OPP H NH2 H OME OME H NH2 H OBT OET H F H OME OME H	Н	H	0Me	OMe	H	
H H OME O'PT H H H O'PT OME H H H NMe2 H H H NMe2 H H H H O'CH2)2-O H H H O'PT O'PT H NH2 H OME OME H NH2 H OBT OET H F H OME OME H	Н	H	0Et	OBt	Ħ	
H H OFF OME H H H NMe2 H H H NMe2 H H H O-(CH2)2-O H H H OPT OPT H NH2 H OBT OET H F H OME OME H F H OME OME H	Н	H	OiPr	0iPr	H	
H H O-CH ₂ O H H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H H O-(CH ₂) ₂ -O H H H O ⁰ Pr O ⁰ Pr H NH ₂ H OMe OMe H NH ₂ H OBt OBt H F H OMe OMe H	H	9	OMe	0iPr	H	
H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H B O-(CH ₂) ₂ -O H H H O ⁿ Pr O ⁿ Pr H NH ₂ H OMe OMe H NH ₂ H OBt OBt H F H OMe OMe H	H	В	OiPr	ОМе	H	
NH ₂	Н	B	0-C	H ₂ O	H	
NH ₂	H	H	H	NMe ₂	H	Me N
NH ₂	H	B	NMe ₂	H	В	Me
NH ₂	H	H	0-(CH	2)2-0	H	
NH2	Н	Н	O ⁿ Pr	0°Pr	H	_
F H OMe OMe H	NH ₂	H	OMe	OMe	Н	
F H OMe OMe H	NH ₂	Н	0Bt	OE t	H	
	F	Н	OBt	DEt	Н	
【表23】	F	Н	OMe	DMe		
12/201					【表 2	3]

[0071]

表 - 1 (つづき) R2 R1 Х1 ΧZ Х3 X 4 ОМе ·H H H OMe Н H H 0Bt 0Et H H $0^{n}Pr$ $0^{n}Pr$ H H 0iPr OiPr H H H ОМе OiPr H H H H OMe OtBu Н H H 0ⁱPr OMe H Н Н Η -0-CH₂0-Н H $0-(\mathrm{CH_2})_2-0$ H Н Н H NMe₂ H H Н NMe 2 H Н H 0Et 0Et H NH_2 NH₂ H ОМе 0Me H P Н 0Me 0Me H F H 0Et 0Et H H H H 0Me OMe H 0Et Н H 0Et H H OiPr OiPr H 0Me H OiPr H H H H 0iPr ОМе Н Ħ Ħ 0-CH₂0 H H H H H NMe₂ H H NMe_2 H Н $0-(CH_2)_2-0$ H H H H $0^{\rm n} Pr$ $0^{n}Pr$ H

H

H

H

OMe

OBt

OBt

F H OMe OMe H 表 24]

Н

H

Н

 ${\rm NH}_2$

 NH_2

F

ОМе

0Bt

OBt

表 - 1 (つづき)

R1			4X	τ (2201	
H H OBt OEt H H H OnPr OnPr H H H OiPr OiPr H H H OMc OiPr H H H OiPr OMC H H H O-CH₂O- H H H NMe₂ H H NH₂ H OEt OEt H NH₂ H OMC OMC H F H OEt OEt H H H OMC OMC H H H OOPP ONPP H H H OMC OMC H H H OMC OMC H H H OOPP ONPP H NH₂ H OMC OMC M NH₂ H OMC OMC H NH₂ H OMC OMC M NH₂ H OMC OMC H NH₂ H OMC OMC M NH₂ H OMC OMC H NH₂ H OMC OMC OMC H NH₂ H OMC OMC OMC H NH₂ H OMC OMC H NH₂ H OMC OMC OMC OMC H NH₂ H OMC	R1	X1	XΣ	X3	X 4	R ²
H H O ¹ Pr O ¹ Pr H H H O ¹ Pr O ¹ Pr H H H OMe O ¹ Pr H H H OMe O ¹ Pr H H H OMe O ¹ Pu H H H OMe O ¹ Pu H H H O ¹ Pr OMe H H H O ¹ Pr OMe H H H O ¹ Pr OMe H H H NMe ₂ H H H H NMe ₂ H H NH ₂ H OEt OEt H NH ₂ H OMe OMe H F H OEt OEt H H H OMe OMe H H H OMe OMe H H H OMe OMe H H H ONE O ¹ Pr H H H O ¹ Pr O ¹ Pr H	Н	Н	OMe	OMe	Н	
H H O¹Pr O¹Pr H H H OMe O¹Pr H H H OMe O¹Bu H H H O¹Pr OMe H H H O¹Pr OMe H H H O⁻-CH₂O⁻ H H H MMe₂ H H NH₂ H OEt OEt H NH₂ H OMe OMe H F H OŒ OME H H H OME OME H H H OŒ OME H H H OME OME H H H OOFP O™P H H H OFP O™P H H H H O™P O™P H NH₂ H OME OME H H H O™P O™P H NH₂ H O™E O™E H	Н	Н	OEt	0Et	Н	
H H OMe O¹Pr H H H OMe O¹Pr OMe H H H O¹Pr OMe H H H O¹Pr OMe H H H O⁻CCH₂O⁻ H H H NMe₂ H H H NMe₂ H H H NMe₂ H H H OŒt OŒt H NH₂ H OŒt OŒt H F H OŒt OŒt H H H OME OME H F H OŒt OŒt H H H H OME OME H H H OME OME H H H OME O™E H H H OME O™E H H H O™E O™E H H H O™E O™E H H H H O™E₂ H H H H NME₂ H H H H NME₂ H H H H NME₂ H H H O™E O™E H NH₂ H O™E O™E H NH₂ H O™E O™E H	Н	Н	0nPr	OnPr	Н	
H H OME O¹Pr OME H H H O¹Pr OME H H H O¹Pr OME H H H O⁻-CH2O⁻ H H H M NMe2 H H H NMe2 H H H NMe2 H H H OŒT OŒT OŒT H NH2 H OŒT OŒT H F H OME OME H F H OŒT OŒT H H H OME OME H H H OME OME H H H OME O™E H H H O™E O™E H H H O™E O™E H H H H O™E2 H H H H O™E2 H H H H NME2 H H H H O™CCH2O H H H H NME2 H H H H O™CCH2O H H H H O™CCH2O T H H H H O™CCH2O T H H H H H H H H H H H H H H H H H H H	Н	Н	OiPr	OiPr	Н	
H H H O1Pr OMe H H H −0-CH₂0- H H H H NMe₂ H H H NMe₂ H H NH₂ H OEt OEt H NH₂ H OMe OMe H F H OEt OEt H H H O1Pr OPr H H H O-CH₂0- H NH₂ H OME OME H F H OEt OEt H H H OME OME H H H OME OME H H H O1Pr O1Pr H H H O1Pr OME H H H O-CH₂0 H H H H NMe₂ H H H O-CH₂0 H H H O-CH₂0 H H H H H O-CH₂0 H H H H O-CH₂0 H H H H H O-CH₂0 H H H H H H H H H O-CH₂0 H	H	Н	ОМе	OiPr	H	
H H O-CH ₂ O- H H H NMe ₂ H NH ₂ H OEt OEt H NH ₂ H OMe OMe H F H OEt OEt H H H OME OME H H H OME OME H H H OME OME H H H ONE OME H H H ONE OPT H H H OPT OPT H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H O-CH ₂ O H H H H NMe ₂ H H H O-CH ₂ O H H H H OME OME H H H ONE OME H NH ₂ H OME OME H NH ₂ H OME OME H NH ₂ H OME OME H	Н	Н	OMe	O*Bu	H	
H H NMe2 H H NH2 H OEt OEt H NH2 H OMe OMe H F H OMe OMe H F H OEt OEt H H H OME OME H H H OFT OPT H H H O-CH2O H H H NMe2 H H H H OPT OPT H H H OOCCH2)2-O H H H OPT OPT H NH2 H OME OME H NH2 H OME OME H NH2 H OME OME H F H ORT OET H	Н	H	OiPr	OMe	H	UH UH
H H NMe2 H H NH2 H OEt OEt H NH2 H OMe OMe H F H OMe OMe H F H OEt OEt H H H OME OME H H H OFT OPT H H H O-CH2O H H H NMe2 H H H H OPT OPT H H H OOCCH2)2-O H H H OPT OPT H NH2 H OME OME H NH2 H OME OME H NH2 H OME OME H F H ORT OET H	H	H	-0-0	H ₂ 0~	H	
H H NMe2 H H NH2 H OEt OEt H NH2 H OMe OMe H F H OMe OMe H F H OEt OEt H H H OME OME H H H OFT OPT H H H O-CH2O H H H NMe2 H H H H OPT OPT H H H OOCCH2)2-O H H H OPT OPT H NH2 H OME OME H NH2 H OME OME H NH2 H OME OME H F H ORT OET H	H	Н	O-(CH	$(2)_2 - 0$	Н	
NH₂ H OEt OEt H NH₂ H OMe OMe H F H OMe OMe H F H OEt OBt H H H OMe OMe H H H H OEt OEt H H H H OET OMe H H H H OMe OMe H H H H NMe₂ H H H H H OMe OMe H NH₂ H OMe OMe H NH₂ H OEt OEt H F H OMe OMe H	H	Н	H	NMe ₂	Н	F
NH ₂ H OMe OMe H F H OMe OMe H F H OEt OEt H H H OME OME H H H OBE OBE H H H OME OPT H H H OIPT OME H H H O-CH ₂ O H H H NMe ₂ H H H O'-CH ₂ O H	Н	Н	NMe ₂	Н	Н	
F H OMe OMe H F H OEt OBt H H H OME OME H H H OME OME H H H OBT OFT H H H OME O'PT H H H O-CH2O H H H NMe2 H H H NMe2 H H H O-CH2O H H H OPT OPT H NH2 H OME OME H NH2 H OBT OPT H NH2 H OBT OBT H F H OBT OET H	NH ₂	Н	0Et	OBt	H	
F H OEt OBt H H H OME OME II H H OME OET OET H H H OIPT OIPT H H H OIPT OME H H H NMe2 H H H NMe2 H H H OPT OPT H NH2 H OME OME H NH2 H OET OPT H NH2 H OET OPT H OET OPT H NH2 H OET OPT H OET OPT H NH2 H OET OPT H NH2 H OET OET H F H OME OME H	NH ₂	H	ОМе	ОМе	H	
H H OME OME H H H OBE OBE H H H OF OF OF H H H OF OF OME H H H OF OF OME H H H H NME2 H H H NME2 H H H OPT OPT H NH2 H OME OME H NH2 H OBE OME H F H OME OME H	F	Н	0Me	OMe	H	
H H OBt OBt H H H OiPr OiPr H H H OME OiPr H H H O-CH ₂ O H H H NMe ₂ H H H H NMe ₂ H H H H O-CH ₂ O-CH H H OPP OPP H NH ₂ H OME OME H NH ₂ H OBt OEt H F H OME OME H	F	H	0Et	OEt	H	
H H O ¹ Pr O ¹ Pr H H H OMe O ¹ Pr H H H O ¹ Pr OMe H H H O ¹ Pr OMe H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H H O ¹ CH ₂ O ₂ -O H H H O ¹ Pr O ¹ Pr H NH ₂ H OMe OMe H NH ₂ H OBt OEt H F H OMe OMe H	Н	Н	OMe	OMe	Ħ	
H H OMe OiPr H H H OiPr OMe H H H O-CH ₂ O H H H H NMe ₂ H H H O-(CH ₂) ₂ -O H H H OPP OPP H NH ₂ H OME OME H NH ₂ H OEt OET H F H OME OME H	H	H	0Et	0E t	Н	
H H OiPr OMe H H H O-CH ₂ O H H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H H O-(CH ₂) ₂ -O H H H O ⁿ Pr O ⁿ Pr H NH ₂ H OMe OMe H NH ₂ H OEt OEt H F H OMe OMe H	Н	В	0 i Pr	OiPr	H	
H H O-CH ₂ O H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H H O-(CH ₂) ₂ -O H H H OPP OPP H NH ₂ H OME OME H NH ₂ H OEt OEt H F H OME OME H	H	В	OMe	OiPr	Н	
H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H H O~(CH ₂) ₂ -C H H H O ⁿ Pr O ⁿ Pr H NH ₂ H OMe OMe H NH ₂ H OEt OEt H F H OMe OMe H	H	H	OiPr	OMe	H	
H H NMe ₂ H H H O~(CH ₂) ₂ -O H H H O ⁿ Pr O ⁿ Pr H NH ₂ H OMe OMe H NH ₂ H OEt OEt H F H OEt OEt H F H OMe OMe H	H	H	0-0	H ₂ O	H	
H	H	H	H	NMe ₂	H	и
H	Н	Н	NMe ₂	Н	Н	
H	Н	Н	0~(CH	2)2-0	H	
NH2 H OEt OEt H F H OBt OBt H F H OMe OMe H	H ·	Н	O ⁿ Pr	OnPr	Н	
F H ORt GET H F H OMe OMe H	NH ₂	Н	OMe	OMe	H	
F H OMe OMe H	NH ₂	Н	OEt	OEt	H	
	F	Н	OBt	0E t	H	
【表25】	F	Н	OMe	OMe		
					【表 2	5]

[0073]

		表	- 1 (-	つづき)	
R1	X1	Х2	X8	X4	R2
·H	Н	OMe	OMe	H	
Н	Н	0Et	OBt	H	
Ħ	Н	O ⁿ Pr	0ºPr	H	
Н	Н	OiPr	OiPr	H	
Н	Н	OMe	OiPr	H	
H	Н	OMe	O†Bu	H _.	
H	Н	OiPr	OMe	H) H
Н	Н	-0-0	H ₂ 0-	H	Me O
H	Н	O-(CH	0-(CH ₂) ₂ -0		
Н	Н	Н	NMe 2	В	
H	Н	NMe ₂	Н	B	
NH ₂	H	OBt	OBt .	В	
NH ₂	Н	0Me	OMe	В	
F	Н	ОМе	OMe	B	
F	H	OBt	O∄t	В]
H	H	0Me	OMe	E	
В	H	OEt	OEt	H	
В	H	OiPr	OiPr	Ħ]
	+				1 i

F H CMe DMe H 表 2 6 】

OMe

QiPr

Н

 ${\rm NMe}_{\,2}$

O¤Pr

OMe

.OBt

CEt

OiPr

OMe

NMe₂

0ºPr

OMe

OBt

0Et

0-CH₂O

0-(CH₂)₂-0

H

Н

H H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

 NH_2

 NH_2

F

H

H

H

H

H

Н

Н

Н

H

Н

表 - 1 (つづき)

		衣	– T (.	つつき/	
R1	X 1	Х2	X3	X 4	R2
Н	Н	OMe	OMe	н	
Н	Н	0Et	0Et	Н	
Н	Н	0 ⁿ Pr	0°Pr	Н	
Н	Н	OiPr	OiPr	Н	
H	Н	OMe	0 i Pr	Н	
H	Н	0Me	O ^t Bu	Н	
Н	Н	OiPr	0Me	Н	\bigcirc
Н	Н	-0-0	H ₂ 0-	Н	
Н	Н	O- (CH	(₂) ₂ -0	Н	.(0)
H	Н	Н	NMe ₂	Н	
Н	Н	NMe ₂	Н	H	
NH ₂	Н	0Et	OBt	H	
NH ₂	В	OMe	OMe	H	
F	В	ОМе	OMe	Н	
F	В	0Et	OEt	H	
H	В	ОМе	OMe	Н	
H	В	0Bt	OBt	Н	
Н	Н	OiPr	OiPr	H	
H	B	OMe	OiPr	Н	
Н	Н	OiPr	OMe	Н	
Я	Н	0-0	H ₂ O	H	
Н	Н	Н	NMe 2	H	NEt 2
Ħ	Н	NMe ₂	Н	H	Mé CO
Н	Н	0-(CH	2)2-0	H	l Y
Н	Н	0 ⁿ Pr	0ºPr	Н	ÓMe
NH ₂	Н	OMe	DMe	Н	
NH ₂	Н	OBt	DEt	H	
F	Н	OEt	DE t	Н	
F	Н	OMe	OMe	Н	
			l	【表 2	7]

[0075]

表 - 1 (つづき)

		衣	- 1 (つつぎ)	
R1	X1	X 2	Хз	X 4	R2
·H	Н	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	0Et	H	
H	Н	OnPr	OnPr	Н	
Н	Н	OiPr	OiPr	H	
Н	Н	ОМе	OiPr	H	
Н	Н	ОМе	O ^t Bu	· H	CONHCN
H	Н	0iPr	OMe	Н	
H	Н	-0-0	81 ₂ 0-	Н	
H	Н	O- (CH	(₂) ₂ -0	Н	
H	Н	Н	NMe ₂	Н	_
Н	Н	NMe ₂	H	H	
NH2	H	0Et	OBt	H	
NH ₂	. н	ОМе	ОМе	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	0Et	OEt	H	
Н	Н	ОМе	OMe	Н	
H	В	OBt	OBt	H	
Н	Ð	OiPr	0iPr	Н	
H	В	OMe	OiPr	В	
H	H	OiPr	ОМе	Ħ	
H	Н	0-0	H ₂ O	H	00 u
Н	H	Н	NMe ₂	Н	CQ ₂ H N
H	Н	NMe ₂	Н	Н	
Н	Н	О-(СН	2)2-0	Н	l we 📥
Н	Н	O ⁿ Pr	0ºPr	Н	
NH ₂	Н	OMe	OMe	Н	
NH ₂	Н	OBt	0E t	H	
F	Н	OE t	OE t	Н	
F	Н	OMe	OMe	Н	
Leave					

[0076]

【表28】

表 - 1 (つづき)

		衣 -	- I (·	つつさん	
R1	X 1	X 2	Х3	X 4	R2
·H	H	ОМе	ОМе	H	
H	Н	OEt	0Et	H	
H	H	OnPr	O ⁿ Pr	Н	
H	H	0iPr	0iPr	H	
Н	H	OMe	OiPr	Н	
H	H ·	0Me	O ^t Bu	Н	
H	Н	0i P r	OMe	Н	N con u
H	H	-0-0	H ₂ 0-	Н	Me CO ₂ H
Н	Н	O- (CH	₂) ₂ -0	H	
H	Н	Н	NMe ₂	H	-
H	Н	NMe ₂	H	H	
NH ₂	Н	0Et	OEt	H	
NH ₂	H	ОМе	ОМе	H	
F	H	0Me	ОМе	H	
F	H	0E t	OBt	H	
Н	H	ОМе	OMe	Н	
Н	Н	0Et	OBt	Н	
H	В	OiPr	OiPr	Н	
H	Ð	ОМе	OiPr	Н	
H	8	OiPr	OMe	H	
H	Ħ	0-0	H ₂ O	H	00 11
Н	Н	H	NMe ₂	H	CU2n
H	H	NMe ₂	Н	Н	
Н	Н	0-(CH	2)2-0	H	Me 📥
H	Н	O ⁿ Pr	OnPr	Н	\triangleright
NH ₂	Н	OMe	OMe	Н	
NH ₂	Н	OBt	OEt	Н	
F	Н	OEt	0E t	Н	
F	Н	ОМе	OMe	Н	
				【表 2	9]

[0077]

表 - ! (つづき)

R1 X1 X2 X3 X4 R2 H H H OMe OMe H H H OBL OBL E H H H DIPT OIPT H H H OIPT OME H H H OIPT OME H H H OME OHE H H H OME OHE H H H OIPT OME H H H OME OHE H H H OME OME H H O OME OME H H H O O OME H H H O O OME H H H O O OME O O OME H H H O O O O O O O O O O O O O O O O			表	– I (*	つづき)	
H H OBt OBt H H E OPP OPP H H H OPP OPP H H H OME OPP H H H OPP OME H H H OPP OME H H H O-CH20- H H H NMe2 H H H NMe2 H H H NMe2 H H H OBt OBt H F H OBt OBt H H H OME OME H F H OBT OPP H H H NMe2 H H H NME2 H H H OME OME H CONH F H OBT OPP H H H NMe2 H H H OPP OPP H NH2 H OME OME H H H OPP OPP H NH2 H OME OME H H H OPP OPP H NH2 H OME OME H H H OPP OPP H NH2 H OME OME H H H OPP OPP H NH2 H OME OME H H H OPP OPP H NH2 H OME OME H H H OPP OPP H NH2 H OME OME H H H OPP OPP H NH2 H OME OME H F H OME OME H	R1	X1	X 2	Х3	X 4	R2
H H Onpr Onpr H H H OiPr OiPr H H H OMe OiPr H H H OMe OiBu H H H OiPr OMe H H H MMe2 H H H MMe2 H H H OBt OBt H NH2 H OME OME H F H OME OME H H H OOEL OEL H H H OIPr OiPr H H H OME OIPr H H H OIPr OME H H H OIPR OIPR H H H OIPR OME H H H OIPR OIPR H NH2 H OME OME H F H OBL OEL H F H OBL OEL H	·H	Н	OMe ·	OMe	H	
H H OiPr OiPr H H H OMe OiPr H H H OMe OiBu H H H OiPr OMe H H H OiPr OMe H H H OiPr OMe H H H O-CH₂C- H H H NMe₂ H H H NMe₂ H H H OBt OMe H P H OME OME H F H OBt OBt H H H OME OME H H H OME OIPr H H H OIPr OME H H H O-CH₂O H H H H NMe₂ H H H H NMe₂ H H H H OPC OIPr H H H OIPR OIPR H H H H OIPR OIPR H H H H OIPR OIPR H H H OIPR OIPR H H H H H OIPR OIPR H H H H OIPR OIPR H H H H H OIPR OIPR H H H H H H H H H H OIPR OIPR H H H H H H H H H H H H H H H H H H H	Н	Н	OEt	OBt	H	
H H OMe O¹Pr H H OMe O¹Bu H H H O¹Pr OMe H H H O¹Pr OMe H H H O-(CH2)2-O H H H M Me2 H H NH2 H OMe OMe H NH2 H OME OME H F H OME OME H H OME OME H H H OME O¹Pr H H H OME O¹Pr H H H M O²Pr O³Pr H H H M MMe2 H H H H MMe2 H H H H OME OME H H H OTO-(CH2)2-O H H H H NMe2 H H NH2 H OME OME H	Н	H	OnPr	0 ⁿ Pr	H	
H H OMC O*Bu H H H O*PT OMC H H H O*PT OMC H H H O-CH2C- H H H O-CCH2)2-O H H H H NMe2 H H NH2 H OBt OEt H NH2 H OMC OMC H F H OMC OMC H F H OBt OEt H H H O*PT O*PT H H H O*PT O*PT H H H NMe2 H H H O*PT O*PT H NH2 H OMC O*MC H NH2 H O*PT O*PT H NH4 H O*PT O*PT H NH5 H O	Н	Н	0iPr	OiPr	Н	·
H H OME O'BH H H O'PT OME H H H O-CH ₂ O- H H H O-CH ₂ O- H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H NH ₂ H OBt OBt H F H OME OME H F H OME OME H H H O'PT O'PT H H H O'CH ₂ O H H H H NMe ₂ H H H O'CH ₂ O H NH ₂ H OME OME H NH ₂ H OME OME H NH ₂ H OME OME H F H O'CH ₂ O H	Н	Ħ	OMe	0iPr	Ħ	60 H
H	H	H	OMe	O ^t Bu	Н	Ju ₂ n
H H O-(CH ₂) ₂ -O H H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H NH ₂ H OBt OBt H NH ₂ H OMe OMe H F H OMe OMe H F H OBt OBt H H H OBt OBt H H H OBt OBt H H H OBT OFF H H H OME OME H H H NMe ₂ H H H O-CH ₂ O H H H H NMe ₂ H H H O-(CH ₂) ₂ -O H H H OME OME H NH ₂ H OME OME H NH ₂ H OBT OBT H NH ₂ H OME OME H	Н	H	OiPr	OMe	H	
H H H NMe2 H H NH2 H OBt OEt H NH2 H OMe OMe H F H OMe OMe H H H OME OME H H H OME OME H H H OOPT OOPT H H H MMe2 H H H H NMe2 H H H H OME OME H H H OOPT OOPT H NH2 H OME OME H	H	Н	-0-0	H ₂ C-	Н	Me)
H H NMe2 H H NH2 H OBt OEt H NH2 H OMe OMe H F H OBt OEt H H H OME OME H H H OME OME H H H OFF OFF H H H OFF OFF H H H OFF OME H H H NMe2 H H H NMe2 H H H OPT OPT H H H OME OME H H H OME OME H H H OTTO OPT H NH2 H OME OME H NH2 H OME OME H F H ORT OPT H	Н	Н	0-(CH	2)2-0	Н	
NH2 H OBt OEt H NH2 H OMe OMe H P H OMe OMe H F H OBt OBt H H H OMe OMe H H H OBt OBt H H H OBt OBt H H H H OBt H H H H NMe2 H H H H H NMe2 H H H H OPP OPP H H H OMe OMe H NH2 H OMe OMe H NH2 H OBt OBt H F H OMe OMe H	Н	H	Н	NMe ₂	Н	, ,
NH2	H	H	NMe ₂	Н	Н	
F H OMe OMe H F H OEt OET H H H OMe OME H H H OOME OME H H H OOME OME H H H OOME OOME H H H M OOME H H H M NMe2 H H H M NMe2 H H H OOME OOME H H H OOME OOME H NH2 H OME OME H NH2 H OET OET H NH2 H OET OET H NH2 H OOME OME H F H OOME OME H	NH ₂	Н	0Et	0E t	Н	
F H OBt OBt H H H OMe OMe H H H OEt OET H H H OiPr OiPr H H H OiPr OME H H H O-CH2O H H H NMe2 H H H NMe2 H H H O-(CH2)2-O H H H OPP OPP H NH2 H OME OME H NH2 H OBT OBT H NH2 H OME OME H F H OBT OBT H	NH ₂	H	OMe	OMe	Н	
H H OMe OME H H OEt OET H H H OIP OIP H H H OME OIP H H H OIP OME H H H O-CH2O H H H NMe2 H H H NMe2 H H H O-CH2)2-O H H H OP OP H NH2 H OME OME H NH2 H OME OME H NH2 H OBT OBT H F H OME OME H	F	Н	OMe	OMe	Н	
H H OEt OET H H H OJPr OJPr H H H OME OJPr H H H OJPr OME H H H O-CH2O H H H H NMe2 H H H H NMe2 H H H O-(CH2)2-O H H H OPP OPP H NH2 H OME OME H NH2 H OBT OET H F H ORT OME H	F	Н	OEt	0Et	H	
H H OiPr OiPr H H H OME OiPr H H H OiPr OME H H H O-CH2O H H H NMe2 H H H NMe2 H H H O-(CH2)2-O H H H OPP OPP H NH2 H OME OME H NH2 H OBt OBt H F H OME OME H	Н	Н	ОМе	OMe	H	
H H OME OIPT H H H OIPT OME H H H O-CH2O H H H NMe2 H H H O-(CH2)2-O H H H O-(CH2)2-O H H H OOPT OOPT H NH2 H OME OME H NH2 H OBT OET H F H ORT OME H	H	H	0Et	0Et	H	
H H 0 i Pr 0 Me H H H O - CH ₂ O H H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H O - (CH ₂) ₂ -O H H H O 0 Pr O Pr H NH ₂ H O Me O Me H NH ₂ H O Bt O Bt H F H O Me O Me H	H	H	0iPr	OiPr	H	
H H O-CH ₂ O H H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H O-(CH ₂) ₂ -O H H H O°Pr O°Pr H NH ₂ H OMe OMe H NH ₂ H OBt OBt H F H OBt OMe H	H	H	OMe	0iPr	H	
H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H H O-(CH ₂) ₂ -O H H H O ⁰ Pr O ⁰ Pr H NH ₂ H OMe OMe H NH ₂ H OBt OEt H F H OBt OME H	H	Н	OiPr	OMe	Н	CONH2
H H NMe2 H H H H O-(CH ₂) ₂ -0 H H H O ⁿ Pr O ⁿ Pr H NH ₂ H OMe OMe H NH ₂ H OBt OEt H F H OBt OEt H F H OMe OMe H	H	H	0-0	H ₂ O	H	
H H O-(CH ₂) ₂ -0 H H B O-(CH ₂) ₂ -0 H H B O ⁰ Pr O ⁰ Pr H NH ₂ H OMe OMe H NH ₂ H OBt OEt H F H OBt OEt H F H OMe OMe H	H	H	Н	NMe ₂	H	
H H O°Pr O°Pr H NH2 H OMe OMe H NH2 H OBt OEt H F H OBt OME H F H OME OME H	Н	Н	NMe ₂	Н	H	Me 🙏
NH2 H OMe OMe H NH2 H OBt OBt H F H OBt OEt H F H OMe OMe H	A	В	0-(CH	₂) ₂ -0	H	9
NH2 H OBt OBt H F H OBt OBt H F H OMe OMe H	H	В	0ºPr	0 ⁿ Pr	Н	
F H OBt OEt H F H OMe OMe H	NH ₂	H	ОМе	ОМе	H	
F H OMe OMe H	NH ₂	H	OBt	0E t	H	
	F	Н	OEt	OE t	Н	
【表30】	F	Н	OMe	OMe		
					【表 3	0]

[0078]

表	 1	(つづき)
ALK.	ı	()

R¹ X¹ X² X3 X4 R2 H E OMe OMe H H H OBt OBt OBt H H H OPP OPP H H H OME OPP H H H H OME OME H H H OME OPP H H H OPP OPP H NH2 H H OME OME H H H OPP OPP H NH2 H OME OME H H H OPP OPP H NH2 H OME OME H H H OPP OPP H NH2 H OME OME H H H OPP OPP H NH2 H OME OME H H H OPP OPP H NH2 H OME OME H H H OPP OPP H NH2 H OME OME H H H OPP OPP H NH2 H OME OME H F H OME OME H KET OF TOWE H ME O OPP NH2 KILLIANS KET OF TOWE NH3 KET			表	– 1 (·	つづき)	
H H OBt OBt H H H One Ore Ore H H H Off Off Off H H H Off Off H H H ONE Off H H H Off OME H H H OFF OME H H H MMe2 H H H MMe2 H H H MMe2 H H H OME OME H F H OME OME H F H OME OME H H H Off Off H H H Off Off H H H Off Off H H H OME OME H H H OME OME H H H OFF OME H NH2 H ORE OME H	R1	X1	X 2	Х3	X 4	R2
H H OnPr OnPr H H H OiPr OiPr H H H OMe OiPr H H H OiPr OMe H H H O-CH20- H H H NMe2 H H H NMe2 H H H NMe2 H H NN12 H OME OME H F H OME OME H H H OOR OOR H NH2 H OOR OOR H F H OOR OOR H	·H	H	OMe ·	0Me	Н	
H H OMe OiPr H H H OMe OiPr H H H OiPr OMe H H H OiPr OMe H H H OiPr OMe H H H O-CH2O- H H H NMe2 H H H NMe2 H H H NMe2 H H H OBt OBt H H H OBt OBt H H H OOME OME H H H OOME OIPr H NH2 H OOME OIPR H NH4 H OOME OIPR H NH5 OOME OIPR H	H	H	0Bt	OBt	Н]
H H OMe O¹Pr H H H OMe O¹Bu H H H O¹Pr OMe H H H O⁻-CH₂O⁻- H H H O⁻-CH₂O⁻- H H H NMe₂ H H H NMe₂ H NH₂ H OME OME H F H OME OME H H H OOME OME H F H OME OME H H H OOME OOME H NH₂ H OOME OME H NH₂ H OOME OME H NH₂ H OOME OME H F H OOME OME H	Н	Н	O ⁿ Pr	0ºPr	H	
H H OMe O¹Bu H H H O¹Pr OMe H H H O¹Pr OMe H H H O⁻CCH2O⁻ H H H H O⁻CCH2O⁻ H H H H NMe2 H H H NMe2 H H NH2 H OME OME H F H OME OME H H H OEt OEt H H H OET OTPr H H H OFT OME H H H OFT OME H H H OME OTPR H H H OME OTPR H H H OCCO2H H H H H OFT OME H H H OCCO2H H H H OCCO2H H H H OFT OME H NH2 H OME OME H F H OET OME H	Н	Н	OiPr	OiPr	Н	
H H OIP OME H H H O-CH20- H H H O-CCH2)2-O H H H H MMe2 H H H MMe2 H H M M MMe2 M H M M MMe2 M H M MMe2 M H M MMe2 M H M MMe2 M H M	Н	H	OMe	0 i Pr	H	
H H H O-CH20- H H H M NMe2 H H H M NMe2 H H H M NMe2 H H H M MMe2 H H H M MMe2 H H H M MMe2 H NH2 H OME OME H F H OME OME H H H OOPT OOPT H H H M NMe2 H H H M MMe2 H H H O-CH20 H H H M MMe2 H H H M MMe2 H H M MMe2 H H H O-CH22-O H H H H O-CH22-O H NH2 H M MMe2 H H H O-CH22-O H NH2 H M MMe2 H H H O-CH22-O H NH2 H M MMe2 H H H O-CH22-O H NH2 H M MMe2 H H H O-CH22-O H NH2 H M MMe2 H H H M MMe2 H NH2 H OME MME H NH2 H OME MME H NH2 H OME MME H NH2 H OME OME H	H	8	OMe	O t Bu	Н	7 VU2H
H H G-(CH ₂) ₂ -C H H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H NH ₂ H OBt OBt H NH ₂ H OMe OMe H F H OME OME H H H OOME OOME H H H OOME OME H H H OOME OME H NH ₂ H OME OME H NH ₂ H OBT OOME H NH ₂ H OOME OME H NH ₂ H OOME OME H	Ħ	Н	0i P r	OMe	H	
H H H NMe2 H H NH2 H OEt OBt E NH2 H OMe OMe H F H OMe OMe H F H OBt OEt H H H OOME OME H H H OOME OME H H H OOME OOME H H H NMe2 H H H H OOME OOME H NH2 H OOME OME H F H OOME OME H	H	H	-0-0	H ₂ O-	Н	
H H NMe₂ H H NH₂ H OŒt OŒt E NH₂ H OMe OMe H F H OMe OMe H F H OŒt OŒt H H H OŒT OËT H H H OËP OËP H H H OËP OËP H H H OËP OËP H H H NMe₂ H H H NMe₂ H H H OËP OËT H NH₂ H OËT OËT H	H	Н	0-(CH	(₂) ₂ -O	Н	
NH₂ H OEt OBt H NH₂ H OMe OMe H F H OMe OMe H F H OBt OBt H H H OMe OMe H H H OiPr OiPr H H H H OiPr OMe H H H H OiPr OMe H H H H NMe₂ H H H H H OiPr OiPr H H H OiPr OiPr H OiPr H H H H OiPr OiPr H OiPr OiPr H	Н	H	H	NMe 2	H	
NH2	Н	Н	NMe ₂	Н	H	
F H OMe OMe H F H OBt OBt H H H OMe OMe H H H OEt OET H H H OOME OIPT H H H OOME OIPT H H H O-CH2O H H H NMe2 H H H NMe2 H H H O-CCH2)2-O H H H OPT OPT H NH2 H OME OME H NH2 H OOME OME H NH2 H OOME OME H F H OOME OME H	NH ₂	Н	0E t	OBt	H	
F H OBt OBt H H H OMe OMe H H H OEt OEt H H H OiPr OiPr H H H OiPr OMe H H H OiPr OMe H H H O-CH2O H H H NMe2 H H H NMe2 H H H O-(CH2)2-O H NH2 H OPT OPT H NH2 H OBt OEt H F H OME OME H	NH ₂	H	OMe	OMe	H	
H H OMe OMe H H H OEt OEt H H H OiPr OiPr H H H OiPr OMe H H H O-CH2O H H H M NMe2 H H H NMe2 H H H O-CCH22-O H H H OPP OPP H NH2 H OPP OPP H NH2 H ORE OME H NH2 H ORE OME H F H ORE OME H	F	Н	OMe	OMe	H	
H H OEt OET H H H OiPr OiPr H H H OME OiPr H H H OiPr OME H H H O-CH2O H H H NMe2 H H H NMe2 H H H O-(CH2)2-O H H H OOPr OnPr H NH2 H OET OET H NH2 H OET OET H F H OET OET H	F	H	OBt	OB t	H	
H H OiPr OiPr H H H OME OiPr H H H OiPr OME H H H O-CH2O H H H NMe2 H H H NMe2 H H H O-(CH2)2-O H H H OOPr OOPP H NH2 H OBT OET H NH2 H OET OET H F H OME OME H F H OME OME H	Н	H	OMe	OMe	H	
H H OME OiPr H H H OiPr OME H H H O-CH2O H H H NMe2 H H H NMe2 H H H O-(CH2)2-O H H H OnPr OnPr H NH2 H OME OME H NH2 H OET OET H F H OME OME H	Н	Н	OEt	0E t	H	
H H OiPr OMe H H H O-CH2O H H H MMe2 H H H NMe2 H H H O-(CH2)2-O H H H OCPr OnPr H NH2 H OEt OEt H F H OBt OME H	Н	H	0 i Pr	OiPr	H	
H H O-CH ₂ O H H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H O-(CH ₂) ₂ -O H H H O ^o Pr O ^o Pr H NH ₂ H OBt OEt H F H OMe OMe H	H	Н	OMe -	OiPr	Н	
H H NMe ₂ H H NMe ₂ H H H O-(CH ₂) ₂ -O H H H O-Pr O-Pr H NH ₂ H OMe OMe H NH ₂ H OEt OEt H F H OMe OMe H	Н	H	OiPr	OMe	Н	
H H NMe ₂ H H H 0-(CH ₂) ₂ -0 H H H 0 ^c Pr 0 ⁿ Pr H NH ₂ H OMe OMe H NH ₂ H OEt OEt H F H OBt OME H	H	H	0-C	H ₂ O	H	Bt CO2H
H	H	H	Н	NMe ₂	Н	
H H O ^C Pr O ^P Pr H NH ₂ H OMe OMe H NH ₂ H OEt OEt H F H OME OME H	H	Н	NMe ₂	Н	Н	Me ↓ O
NH2 H OMe OMe H NH2 H OEt OEt H F H OEt OEt H F H OMe OMe H	Н	Н	0- (CH	2)2-0	H	0
NH2 H OEt OEt H F H OBt OMe H F H OMe OMe H	H	Ħ	O ⁿ Pr	0 ⁿ Pr	H	
F H OEt OEt H F H OMe OMe H	NH ₂	Ð	OMe	ОМе	H	
F H OMe OMe H	NH ₂	H	08t	OE t	H	
	F	Н	OE t	OEt	Н	
【表31】	F	Н	OMe	OMe		
					表 3	1

[0079]

		表 -	- 1 (つづき)	
R1	X 1	Х2	X3	X4	R2
H	Н	Н	Н	Н	
H	Н	OMe	0Me	Н	CO E+
Н	Н	OEt	OBt	H	CO ₂ Et
Н	H	-00	H ₂ 0-	Н	~"(O)
H	Н	Н	NMe ₂	Н	Ť
H	Н	0 ¹ Pr	Q ⁱ Pr	Н	
Н	H	NMe ₂	Н	Н	
H	Н	Н	Н	Н	
Н	Ħ	ОМе	OMe	H	
Н	H	0E t	0Et	Н	CO ₂ H
H	H	-00	H ₂ 0-	H	
H	H	Н	NMe ₂	Н) ~
Н	В	0 i Pr	0 ⁱ Pr	Н	
Ħ	Я	NMe ₂	Н	Н	
H	В	Н	H	H	}
H	В	OMe	OMe	H	• NRto
il	Н	0Bt	OEt	Н	NEt 2
H	H	0 ⁱ Pr	0 ⁱ Pr	Н	\bigcirc
Н	Н	-00	H ₂ 0-	Н	CO₂H
Н	Н	Н	NMe ₂	Н	
Н	Н	NMe ₂	Н	Н	
H	Н	Н	Н	Н	
H	Н	ОМе	OMe	H	
H	Н	0Bt	OEt	Н	
H	Н	0 ⁱ Pr	0iPr	Н	
H	Н	-00	H ₂ 0-	Н	Hn' ⊤n'H
H	H	Н	NMe ₂	Н	0
Н	H	NMe ₂	Н	H	

		表	- 1 (つづき)	
R1	X 1	Х2	Хз	X4	R ²
H	Н	Н	Н	H	
H	H	ОМе	OMe	H	
H	H	0Et	0Et	H	
Н	H	-00	H ₂ 0-	H	0 NHO
Н	H	Н	NMe ₂	Н	HIN NH
H	Н	0 ⁱ Fr	0iPr	Н	0
Н	Н	NMe ₂	Н	Н	
Н	H	Н	Н	Н	
H	H	0Me	0Me	Н	\Diamond
Н	H	0Et	0Et	H	
Н	H	-00	H ₂ 0-	H	
Н	Ħ	Н	NMe ₂	H	n NH
H	H	0 i Pr	0 ⁱ Pr	Н	
H .	H	NMe ₂	Н	H	
Н	9	H	Н	H	
Н	Н	ОМе	OMe	H	CO ₂ H
H	В	OEt	OBt	H	
В	8	0 ⁱ Pr	0 ⁱ Pr	H	Me
H	H	-00	H ₂ 0-	H	
H	H	Н	NMe ₂	H	T F
Н	Н	NMe ₂	Ж	Н	
Н	Н	H	Н	Н	·
Н	Н	OMe	DMe	Н	CO ₂ H
Н	Н	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	Н	Me
Н	Н	-00	H ₂ 0-	H	(Q.,
Н	Н	Н	NMe ₂	Н	
		1	1	1	1

H 【表33】 Н [0081]

NMe₂

H

表 - 1 (つづき)

		400	1 (Juan	
R1	X1	X2	X3	X4	R2
Н	H	H .	. H	Н	
Н	Н	OMe	OMe	Н	1
Н	Н	OE t	0Et	Н	
Н	Н	-00	CH ₂ O-	Н	Me O CO ₂ H
Н	H	H	NMe ₂	Н	
Н	Н	0 ⁱ Pr	0 ⁱ Pr	Н	
Н	H	NMe ₂	Н	Н	
H	В	H	H	Н	
В	B	OMe	OMe	H	
Н	H	OBt	OEt	Н	ÇO ₂ H
Н	Н	-00	H ₂ 0-	H	Me Me
Н	Н	H	NMe 2	Н	Me Me ♥
Н	Н	0 ⁱ Pr	0 Pr	Н	
Н .	Н	NMe ₂	Н	H	
H	H	H	Н	Н	~
H	Н	ОМе	OMe	H	
Ħ	Н	OBt	0E t	Н	
H	H	0 ⁱ Pr	OiPr	H	Me Me O CO ₂ Me
Н	Н	~0 C	H ₂ 0-	Н	Me Me O CO ₂ Me
Н	Н	Н	NMe ₂	Н	
Н	Н	NMe ₂	Н	Н	
H	Н	H	Н	H	
Н	Н	ОМе	0Me	H	- 00 H
Н	H	OEt	0Et	H	>0 Y Vugh
Н	Н	0 i Pr	O ⁱ Pr	Ĥ	Me C C C 2H
B	H	-0C	H ₂ O-	Н	Ŷ \ ci
H	Н	Н	NMe ₂	Н	CI
Н	Н	NMe ₂	H	Н	

[0082]

【表34】

		表 -	- 1 (つづき)	
R1	X1	X2	Х3	X4	R2
Н	Н	Н	H	Н	
Н	H	OMe	OMe	Н	n
Н	Н	0Et	OBt	Н	n _ co. n
H	H	-00	H ₂ 0-	H	O CO ₂ H
Н	Н	Н	NMe ₂	Н	
Н	H	Q ⁱ Pr	0 ⁱ Pr	Н	
H	H	NMe ₂	Н	Н	
Н	H	Н	Н	H	
Н	H	0Me	OMe	H	
Н	H	0Et	OBt	H	
Н	H	-00	H ₂ 0-	H	Bt 0
H	В	Н	NMe ₂	H	
H	В	0 ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
Н	В	NMe ₂	Н	H	
H	B	Н	H	H	
H	B	ОМе	OMe	Н	
Н	B	0Bt	OEt	H	Y
H	Ħ	0 ⁱ Pr	0 ⁱ Pr	H	N√ CO ₂ H Me Me
H	Н	-00	H ₂ 0-	Н	ne me
Н	H	Н	NMe ₂	Н	
Н	Н	NMe ₂	Н	H	
H	H	Н	Н	H	
H	Н	OMe	OMe	Н	
H	H	0Bt	OEt	Н	\(\psi\)
H	Н	0 i Pr	OiPr	H	$N \sim CO_2Bt$
Н	H	-00	H ₂ 0-	Н	Mé Me
H	H	Н	NMe ₂	Н	
Н	Н	NMe ₂	Н	Н	

麦	_	1	(つづき)

		2交 -	- 1 (*	ンフさり	
R1	Χı	X 2	Х3	X4	R ²
H	Н	Н	Н	Н	
H	B	OMe	ОМе	H	_
H	В	0Et	OBt	H	N CO ₂ H
Н	H	-oc	H ₂ 0-	H	\bigcirc
H	Н	Н	NMe ₂	H	$\langle \bigcirc \rangle$
H	Н	OiPr	0 i Pr	H	— :
H	H	NMe ₂	Н	Н -	
Н	Н	Н	Н	H _	
Н	Н	OMe	OMe	Н	CO2H
Н	Н	OEt	0Et	H	
Н	H	-00	H ₂ 0-	Н	₩e
Н	Н	Н	NMe ₂	Н	Ó
H	Н	0 ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	Н	Н	
Н	Н	Н	H	H	
Н	H	OMe	ОМе	H	
H	H	OBt	OBt	H	↓ t₂
Н	H	Oipr	0 ⁱ Pr	H	Me 🔍
Н	Н	-00	H ₂ 0-	H	Ó
H	Н	H	NMe ₂	Н	
H	Н	NMe ₂	H	Н	
Н	Н	Н	H	H	
Н	Н	OMe	OMe	Н	NBt 2
Н	Н	OBt	OE t	Н	Me Not 2
H	H	0 i Pr	OiPr	H	Me H
H	B	-00	H ₂ O-	H _	
H	H	H	NMe ₂	6	
Н	H	NMe ₂	Н	H	
				I + 0	_

[0084]

【表36】

		表	- 1 (つづき)	
R1	χı	X2	X3	X 4	R2
Н	Н	H	Н	Н	
Н	Н	OMe	OMe	H]
H	Н	0Et	OEt	Н	
Ħ	Н	-00	CH ₂ O-	Н	~0 O Me
Н	H	Ð	NMe ₂	H	, Me
H	Н	OiPr	O i Pr	Н	
Н	н	NMe ₂	Н	Н	
H	Н	Н	Н	H	
Н	Н	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OEt	Н	•
H	H	-00	H ₂ 0-	Н	CO ₂ Me
H	Н	Н	NMe ₂	Н	1 ~ CO ⁸ Me
Н	Н	OiPr	OiPr	Н	
H .	Н	NMe 2	Н	H	
H	Н	H	Н	H	
Н	H	OMe	0Me	H	·
Н	Н	0Bt	0E t	H	
Н	H	0¹Pr	O¹Pr	Н	~0 (C) C1
Н	Н	-0€	H ₂ 0-	Н	\bigcirc

NMe₂

H

Н

OMe

OBt

 $0^{i} Pr$

NMe₂

-0CH₂0-

H

H

H

H

Н

H

Н

【0085】 【表37】

H

Н

H

H

H

H

H

Н

Н

H

NMe₂

H

ОМе

0Et

0 i Pr

H

 NMe_2

H

H

H

H

H

H

表 - 1 (つづき)

		表	- 1 (つつき)	
R!	X1	X 2	Х3	X4	R ²
H	Н	H	Н	Н	
H	Н	0Me	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	ATPA
H	Н	-00	H ₂ O-	Ð	NBt 2 Me Me
H	H	Н	NMe ₂	H	me me
H	H	0 ⁱ Pr	0 ⁱ Pr	H	
Н	Н	NMe2	H	Н	
Н	H	H	Н	Н	
Н	H	OMe	OMe	H	
Н	Н	OEŧ	OEt	Н	ND+
H	H	-00	H ₂ 0-	H	NEt 2
H	H	H	NMe ₂	H	Me O
H	H	OiPr	0¹Pr	Н	
H	H	NMe ₂	Н	Н	
H	Н	H	H	Н	
H	H	OMe	OMe	H	
Н	Н	0E t	0Et	Н	NBt 2
Н	H	0 i Pr	0 i Pr	Н	
H	H	-00	H ₂ O-	Н	N, O
H	H	H	NMe ₂	Н	_
Н	H	NMe 2	H	Н	
H	H	H	H	Н	
Ħ	Н	OMe	OMe	H	
Н	Ħ	OEt	OEt	H	\Diamond
H	H	0 i Pr	OiPr	Н	Me Me O CO ₂ H
H	H	-OC	H ₂ 0-	Н	Me Me U CU2H
H	Н	Н	NMe 2	Н	
H	H	NMe ₂	Ħ	Н	
				【表 3	8]

[0086]

		表	- 1	(つづき)	
R1	χı	Xs	Хз	X 4	R2
Н	Н	Н	Н	Н	
H	H	0Me	OMe	Н	
B	H	OBt	OBt	В	1
Н	Н	-0	CH ₂ 0-	Н	1 🔌
Н	Н	Н	NMe ₂	Н	CO ₂ Et
H	H	OiPr	0 ⁱ Pr	H	
H	Н	NMe ₂	H	H	•
H	Н	H	H	Н	
Н	Н	OMe	OMe	Н	
Н	H	OEt	OBt	Н	1 4
H	Н	-04	CH ₂ 0-	Н	
H	H	H	NMeg	H	CO ₂ H
Н	H	OiPr	0 ⁱ Pr	Н	
H	H	NMe ₂	H	H	
Н	Н	H	H	Н	
H	Н	OMe	0Me	Н	R+
H	Н	OBt	0Et	Н	Et COO(CH ₂) ₆ Me
Н	H	OiPr	OiPr	Н	Me
H	H	-00	H ₂ O-	Н	
H	H	Н	NMe ₂	Н	
H	Н	NMe ₂	H	H	
Н	H	Н	H	H	
Н	H	ОМе	ONe	Н	
Н	H	0Et	OEt	Н	N CO ₂ Et
Н	Н	0 ⁱ Pr	0 i Pr	Н	× '
Н	Н	-0C	H ₂ 0-	Н	$\langle \overline{\Diamond} \rangle$
H	Н	Н	NMe ₂	H	
H	Н	NMe ₂	Н	Н	

【0087】 【表39】

		表 -	- 1 (つづき)	
R!	X1	X2	Хз	X4	R ²
Н	Н	Н	Н	Н	
H	Н	ОМе	OMe	Н	
H	H	0Et	. OEt	Н	C02Bt
H	H	-00	H ₂ 0-	Н	EtO ₂ C
Н	H	Н	NMe ₂	H	* (Q)
Н	H	0 i Pr	0 ⁱ Pr	H	
Н	H	NMe ₂	Н	Н	
Н	H	Н	Н	Н	
Н	Н	OMe	OMe	Ħ	
Н	H	O Et	OEt	Н	CO ₂ H
Н	B	-00	H ₂ 0-	H	но ₂ с
H	Н	H	NMe ₂	H	
A	В	0 ⁱ Pr	0 ⁱ Pr	H	
Н	B	NMe ₂	H	Н	·
Н	B	H	H	H	
Н	8	ОМе	OMe	H	رد_ با
Н	В	OBt	OBt	H	VN CO₂H
H	В	0 ⁱ Pr	O ⁱ Pr	В	\ \\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\
H	H	-00	H ₂ 0-	H	(<u>)</u>
H	H	Н	NMe ₂	H	
H	Н	NMe ₂	Н	H	
Н	H	Н	Н	H	
Н	Н	OMe	OMe	H	
Н	Н	OBt	OE t	H	Bt N
Н	Н	0 ⁱ Pr	OiPr	H	Et N CO ₂ H
H	Н	-00	H ₂ 0-	Н	
Н	Н	H	NMe ₂	Н	`
Н	Н	NMe ₂	Н	H	

[0088]

		表	- 1 (つづき)	
RI	X1	X2	Х3	X 4	R ²
Н	Н	Н	Н	Н	
Н	H	OMe	OMe	H	
Н	Н	OE t	0Et	Н	Bt .
Н	Н	-00	H ₂ 0-	Н	CO ₂ Me
Н	Н	Н	NMe ₂	Н	
Н	Н	Oipr	0 ⁱ Pr	H	Ů
Н	Н	NMe ₂	Н	Н	
Н	H	Н	Н	H	
Н	H	OMe	ОМе	H	CO ₂ Et
Н	H	0Bt	0Et	H	
Н	Н	-00	H ₂ O-	Н	Me
Н	H	H	NMe ₂	Н	0
H	H	0 ⁱ Pr	OiPr	Н	·
H	Н	NMe ₂	Н	Н	
H	H	H	H	Н	
Н	Н	OMe	OMe	H	
Н	H	0Et	0Et	H	\sim 0 \sim CO $_2$ H
H	H	0 ⁱ Pr	0 i Pr	Н	Me 0 CO 201
H	Н	-00	H ₂ 0-	Н	()
H	Н	Н	NMe ₂	Н	
Н	H	NMe ₂	Н	H	
H	H	Н	Н	H	
H	8	OMe	ОМе	Н	
Ħ	Ð	OEt	OEt	H	Et Noon (ou) w-
H	Н	0 i Pr	0 ⁱ Pr	Н	$N \sim CO_2(CH_2)_8 Me$
H	Н	-OC	H ₂ 0-	Н	0
H	Н	H	NMe ₂	Н	-
Н	H	NMe ₂	Н	Н	

【0089】 【表41】

表 - 1 (つづき)							
R1	X 1	X2	Хз	X4	R ²		
· H	H	H	Н	H			
H	H	OMe	0Me	H	C00 (CH ₂) ₁₄ Me		
H	H	OEt	OBt	H	COO (Cn 2) 14 me		
H	H	-00	H ₂ 0-	H			
Н	H	H	NMe ₂	H	Me]		
Н -	H	OiPr	O ⁱ Pr	Н			
Н	H	NMe ₂	H	H			
Н	Н	Н	H	H			
Н	Н	OMe	0Me	Н) OH		
Н	Н	0Et	OEt	H	N- On H		
H	H	-00	H ₂ 0-	H	Me CO ₂ H		
H	Н	Н	NMe ₂	Н			
Н	Н	O ^j Pr	0 ⁱ Pr	H			
Н	Н	NMe ₂	Н	Н			
H	H	Н	Н	H			
Н	H	0Me	OMe	H	TI TI		
H	Н	0Et	0Et	H	×N/\$		
Н	Н	0 ⁱ Pr	0 ⁱ Pr	н			
H	Н	-00	H ₂ 0-	Н	, i		
Н	H	Н	NMe ₂	H	CO ₂ H		
H	H	NMe ₂	Н	H			
H	В	Н	Н	H			
H	В	OMe	OMe	H	CO ₂ H		
H	H	OBt	OBt	H			
H	H	0 ⁱ Pr	OiPr	H	Me		
H	Н	-0C	H ₂ 0-	Н	(0)		
Н	H	Н	NMe ₂	Н	•		
Н	Н	NMe ₂	Ð	Н			

[0090]

【表42】

		表	- 1 (つづき)	
RI	X1	X 2	Х3	X4	R2
H	Н	Н	· H	Н	
Н	Н	OMe	OMe	H	
H	Н	OEt	0Et	H	NBt ₂
Н	Н	-00	H ₂ 0-	Н	Mé
Н	Н	H	NMe ₂	Н	
H	Н	0 ⁱ Pr	0 ⁱ Pr	Н	, N
Н	Н	NMe ₂	Н	H	
Н	Н	Н	Н	H	
Н	Н	0Me	ОМе	H	NIT 4
Н	H	OEt	0Et	H	NEt 2
H	H	-00	H ₂ 0-	Н	Me]
Н	Н	H	NMe ₂	Н	9
Н	Н	0 ⁱ Pr	O Pr	Н	OMe
H	Н	NMe ₂	Н	H	
H	Н	Н	H	H	
H	H	OMe	OMe	Н	NEt ₂
Н	H	0Et	OEt	H	Me Net 2
Н	H	0¹Pr	0 ⁱ Pr	H	me
H	H	-00	H ₂ 0-	H	O'Me
H	H	Н	NMe ₂	H	OMe
H	Ð	NMe ₂	Н	Н	
H	8	H	H	Н	
H	Ð	0Me	OMe	Н	
Ħ	Ð	OEt	OEt	Н	Y
H	B	0 ⁱ Pr	0 ⁱ Pr	H	Ne CO2H
H	B	-00	H ₂ 0-	H	ME _
H	H	Н	NMe ₂	Н	

 H
 H
 NMe2
 H
 H

 【表43】

	表 -	- 1	(つづき)
--	-----	-----	-------

		ax.	1 (J Jaj	
R1	Χi	X 2	Хз	X4	R ²
Н	H	Н	Н	Н	
Н	Н	OMe	0Me	H	
H	H	OEt	OBt	Н] Y
Н	Н	-00	H ₂ 0-	Н	Me N CG₂H
H	H	H	NMe ₂	Н	
H	Н	0 i Pr	0 ⁱ Pr	Н] 💝
Н	H	NMe ₂	Н	Н	
Н	В	H	H	H	4 de
А	H	OMe	OMe	Н	
Н	Н	OBt	OE t	Н	Et CO₂H
Н	H	-00	H ₂ O-	H	Me
Н	H	Н	NMe ₂	Н	
Н	Н	OiPr	0 ⁱ Pr	Н	
Н	Н	NMe ₂	Н	H	
Н	H	H	H	H	
Н	Н	OMe	OMe	H	CO ₂ H
H	H	0Bt	0E t	Н	ا ا
Н	Н	0 ⁱ Pr	0 ⁱ Pr	H	CO ₂ H
·H	H	-00	H ₂ 0-	Н	ine
Н	Н	Н	NMe ₂	Н	
H	Н	NMe ₂	Н	Н	
H	н .	H	Н	H	*****
Н	H	0 M e	ОМе	Н	
Н	H	0Et	OBt	H	Et CO ₂ H
Н	Ð	0i Pr	0 ⁱ Pr	H	Me 0 CO ₂ H
H	H	-00	H ₂ 0-	H	(i)
H	H	Н	NMe ₂	Н	-
H	Н	NMe ₂	H	Н	

[0092]

【表44】

表 - 1 (つづき)

		弦	- 1 (つつき)	
R1	Х1	X 2	Х3	X4	R2
. H	H	H	Н	Н	
Н	H	OMe	0Me	Н	
Н	Н	0Et	0Bt	Н	Me 0
Н	H	-00	H ₂ 0-	H	Me 0
Н	H	Н	NMe ₂	Н	
H	Н	OiPr	0 ⁱ Pr	H	
Н	H	NMe ₂	H	Н	
Ħ	H	Н	H	Н	
Н	H	OMe	OMe	Н	
Н	H	OBt	0E t	Н	Me CO ₂ H
H	Н	-00	H ₂ O-	Н	Me CO₂II
Н	Н	Н	NMe ₂	Н	
Н	Н	OiPr	0 ⁱ Pr	Н	-
H	Н	NMe ₂	Н	H	
H	H	H	Н	. Н	
H	H	OMe	OMe	Н	
Н	H	0Et	OEt	H	Me Na Anna
Н	H	0 ⁱ Pr	0 i Pr	Н	Me NH 2
Н	H	-00	H ₂ O-	H	0
Н	Н	Н	NMe ₂	Н	_
H	H	NMe ₂	Н	H	
H	H	Н	Н	Н	T-441-
Н	H	0Me	0Me	Н	
Н	H	OEt	0Et	Н	Me N Neon
H	H	0iPr	0 ⁱ Pr	H	N NCOMe
H	H	-00	H ₂ O-	H	(i)
H	H	H	NMe ₂	H	
Н	H	NMe ₂	Н	Н	
				I ++ 4	- 1

[0093]

【表45】

		表 -	- 1 (~	つづき)	
R1	χı	Χż	X8	X4	R2
H	H	Н	Н	Н	
Н	H	OMe	OMe	H	
H	H	0Bt	OBt	H	Me N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
H	В	-00	Н ₂ 0-	H	NCONMe 2
Н	Ð	H	NMe ₂	H	(<u>)</u>
Н	Н	0 ⁱ Pr	0 ⁱ Pr	Н	
Н	H	NMe ₂	Н	H	
Н	H	Н	Н	Н	
H	H	OMe	0Me	H	
H	Н	0Et	OEt	H	Me N VIGO-Mo
Н	Н	-00	H ₂ 0-	H	Me NSO ₂ Me
H	Н	Н	NMe ₂	H	()
Н	Н	0³Pr	0 i Pr	Н	
Н	H	NMe ₂	Н	Н	
Н	Н	Н	H	Н	
Н	Н	ОМе	OMe	Н	
Н	H	OEt	0 E t	H	Me N N NCOMO
Н	H	0 i Pr	0 i Pr	H	NCOMe Ne H
H	Н	-00	H ₂ 0-	Н	(<u>)</u>
Н	Н	Н	NMe ₂	H	
H	Н	NMe ₂	H	H	
Н	Н	Н	Н	Н	
H	H	OMe	OMe	H	
Н	Н	0Et	OEt	H	H NYNCO-
Н	Н	0 ⁱ Pr	O ⁱ Pr	Н	Me O HCO2
Н	Н	-00	H ₂ 0-	Н	
Н	Н	Н	NM:e2	Н	

 H
 H
 NMe2
 H
 H

 【表46】

表 - 1 (つづき)								
R1	Χı	X2	ХЗ	X 4	R2			
Н	Н	Н	Н	Н				
Н	H	0Me	OMe	Н				
Н	H	OBt	OEt	Н	H NSO ₂ Ph			
Н	Н	-00	H ₂ O	Н	Me Me			
Н	Н	Н	NMe ₂	Н	nte me			
H	H	0 ⁱ Pr	OiPr	Н				
Н	Н	NMe ₂	Н	Н				
Н	Н	Н	H	H				
Н	Н	OMe	. OMe	H				
Н	Н	OEt	0Et	Н	H NCOPh			
Н	Н	-00	H ₂ O-	E	\times			
H	Н	Н	NMe ₂	H	Mé Me			
Н	Н	0 ⁱ Pr	0 ⁱ Pr	Н				
H	Н	NMe ₂	Н	Н				
Н	Н	Н	Н	Н				
Н	Н	ОМе	OMe	Н	_ F			
H	H	0Et	0Et	Н	H NSO ₂ F			
Н	H	0 i Pr	0 i Pr	Н				
Н	H	-00	H ₂ 0-	Н	Mé Me			
Н	H	Н	NMe ₂	Н				
H	Я	NMe ₂	Н	H				
8	8 .	H	H	H				
H	В	ОМе	OMe	В				
H	H	OEt	OBt	R	H NCO V			
H	Ħ	0 ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	\times 101			
H	H ·	-00	H ₂ 0-	H	Mé Me			
H	Н	H	NMe ₂	Н				
H	Н	NMe ₂	Н	Н				

【0095】 【表47】

表 - 1 (つづき)								
RI	X1	X2	Х3	X4	R2			
.Н	H	Н .	. Н	H				
Н	H	OMe	OMe	H				
H	Н	OBt	OEt	Н	∼NHSO ₂ Fh			
Н	H	-00	H ₂ 0-	Н	мпоо2ги			
Н	Н	H	NMe ₂	H				
Н	H	0 ⁱ Pr	0 ⁱ Pr	H				
Н	Н	NMe ₂	Н	H				
Н	Н	Н	Н	Н				
H	H	OMe	OMe	H	, OH			
Н	H	0Et	0Et	Н	-√N → OH			
Н	Н	-00	H ₂ 0-	H	Me			
H	H	H	NMe ₂	H	(O)			
Н	H	0¹Pr	0 Pr	H				
Н	H	NMe 2	Н	H				
Н	Н	H	Н	Н				
Н	H	0)Me	ОМе	H				
H	H	0Et	0Et	H	N :-√H >- CO9H			
H	H	0 ⁱ Pr	0 i Pr	H	Me H CO ₂ H			
Н	H	-00	H ₂ 0-	Н				
Н	H	Н	NMe ₂	H				
H	Н	NMe ₂	Н	H				
H	8	H	H	Н				
Ħ	B	OMe	OMe	H				
Н	В	OBt .	OBt	Н	_N-(H) C0∘H			
H	В	0 ⁱ Pr	0 ⁱ Pr	H	Ne H CO ₂ H			
H	H	-00	H ₂ 0-	H				
H	H	Н	NMe ₂	Н				
H	Н	NMe ₂	Н	Н				

[0096]

【表48】

表 - 1 (つづき)

		a 文 -	– I (つつさん	
Rl	Х1	X2	Хз	X 4	R2
Н	H	H	H	Н	
Н	Н	OMe	OMe	Н	
Н	Н	0Et	OEt	Н	Me O OAc
Н	Н	-00	H ₂ 0-	Н	Me Ö ÖAc
H	Н	Н	NMe ₂	Н	
Н	Н	0 ⁱ Pr	OiPr	Н	
H	Н	NMe ₂	H	Н	
H	Н	H	H	H	
Н	Н	0Me	OMe	К	
Н	H	OEt	OEt	H	Me O OH
H	Н	-00	H ₂ O-	Н	Me d oh
H	Н	H	NMe ₂	Н	\bigcirc
Н	Н	0 ⁱ Pr	0iPr	Н	
H .	Н	NMe 2	Н	H	
H	Н	Н	Н	H	
Н	Н	ОМе	OMe	Н	
Н	H	0E t	OBt	H	Et OH CO ₂ H
H	Н	0 ⁱ Pr	0 i Pr	H	Me Ö ÖH
H	Н	-00	H ₂ O-	H	(<u>O</u>)
В	В	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H .	
H	8 .	H	H	H	
H	8	OMe	OMe	H	
H	Ð	OBt .	OBt	Ħ	
A	H	0 ⁱ Pr	0 ⁱ Pr	Н	N ~
Н	H	-00	H ₂ 0-	H	CO »H
Н	Н	H	NMe ₂	Н	cu gri
Н	Н	NMe ₂	H	H	

[0097]

【表49】



R1	X 5	X 6	X 7	R2
H	H	Н	H	
Н	NH ₂	Н	H	:
H	H	NH ₂	H	
Н	NHMe	H	H	
Н	Н	NHMe	H	N CO.H
H	NMe ₂	Н	H	Me No 200 201
Н	H	NMe ₂	H	Me N CO ₂ H
Н	Н	H	NMe 2	
H	OMe	Н	H	
Н	OnPr	H	Н	
Н	OiPr	Н	Н	
Н	NEt ₂	Н	Н	
H	Н	CI	Н	
NH ₂	Н	Н	Н	
Н	Н	Н	Н	
H	NH ₂	H	Н	
Н	Н	NH ₂	H	, i
Н	NHMe	Н	H	
H	Н	NHMe	H	
Н	NMe ₂	H	Н	<u>B</u> t
H	Н	NMe ₂	H	Bt CO.H
Н	Н	H	NMe ₂	Me CO ₂ H
H	OMe	Н	Н	
Н	0ºFr	H	Н	
Н	0iPr	H	Н	i
H	NEt ₂	Н	Н	
H	H	Cl	H	
NH ₂	Н	H	Н	
				【書50】

[0098]

【表50】

表 - 2 (つづき)

		- 44		2267
R1	X 5	X 6	X7	R2
Н	Н	H	Н	
Н	NH2	Н	Н	
Н	Н	NH2	Н	
Н	NHMe	Н	Н	
Н	Н	NHMe	Н	N CO Et
Н	NMe ₂	Н	Н	1620201
H	Н	NMe ₂	Н	Me N CO ₂ Et
Н	Н	Н	NMe ₂	
Н	OMe	Н	Н	
Н	O ⁿ Pr	Н	Н	
Н	0 i Pr	Н	Н	
H	NEt ₂	Н	Н	
H	Н	Cl	Н	
NH ₂	Н	H	Н	
Н	Н	Н	Н	
H	NH ₂	Н	Н	
Н	Н	NH ₂	Н	
H	NHMe	Н	Н	
Н	Н	NHMe	Н	
Н	NMe ₂	Н	Н	Bt N
Н	Н	NMe ₂	Н	"\"\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\
Н	Н	Н	NMe ₂	Me CO ₂ Bt
Н	ОМе	н	H	\bigcirc
Н	0ºPr	Н	Н	
Н	0 i Pr	Н	Н	
Н	NEt ₂	Н	Н	
Н	H	Cl	Н	
NH ₂	Н	Н	Н	

[0099]

【表51】

表 - 2 (つづき)

				_ ·
R1	X 5	X 6	Х7	R2
Н	Н	H	Н	
Н	NH2	H	Н	
Н	H	NH ₂	Н	
Н	NHMe	н	Н	
Н	Н	NHMe	Н	HO.
Н	NMe ₂	Н	H	
Н	Н	NMe ₂	Н	Me
H	Н	Н	NMe ₂	
Н	OMe	Н	H	
Н	OPPr	Н	H	
Н	0 i Pr	Н	Н	
Н	NEt ₂	Н	Н	
Н	н	C1	Н	
NH ₂	Н	Н	Н	
Н	Н	Н	Н	
Н	NH ₂	Н	Н	
H	Н	NH ₂	Н	
Н	NHMe	Н	Н	
Н	H	NHMe	Н	
Н	NMe ₂	H	Н	0 00
Н	H	NMe ₂	Н	Me O CO ₂ H
Н	H	Н	NMe ₂	Me Ö
Н	OMe	Н	H	
Н	0ºPr	Н	Н	
H	0 i Pr	Н	Н	
Н	NEt ₂	Н	Н	
Н	H	C 1	H	
NH ₂	Н	H	Н	

【0100】 【表52】

表 - 2 (つづき)

		4×	<u> </u>	J J G J
Rı	X 5	X6	Xγ	R2
Н	Н	Н .	Н	
Н	NH ₂	H	H	
Н	Н	NH ₂	Н	
Н	NHMe	Н	Н	
H	Н	NHMe	Н	
H	NMe ₂	Н	Н	Et v co.u
Н	H	NMe ₂	Н	Me CO ₂ H
Н	H	H	NMe ₂	me U
H	0Me	H	Н	
Н	O ⁿ Pr	H	Н	
Н	0 i Pr	Н	Н	
Н	NEt ₂	H	Н	
Н	Н	C1	Н	
NH2	Н	Н	Н	
Н	Н	Н	Н	
Н	NH ₂	Н	Н	
H	Н	NH ₂	Н	
Н	NHMe	Н	Н	
H	Н	NHMe	Н	
Н	NMe ₂	Н	Н	Bt NCOMo
Н	Н	NMe ₂	Н	Bt NCOMe
Н	Н	Н	NMe ₂	Me Ö "
Н	OMe	Н	Н	
Н	OPr	Н	Н	
Н	0 ⁱ Pr	Н	Н	
Н	NEt ₂	Н	Н	
Н	H	Cl	Н	
NH ₂	Н	Н	Н	

[0101]

【表53】

表 - 2 (つづき)

		衣 ~	- Z (*	フつさ)
R1	X 5	X 6	X7	R2
Н	Н	H	Н	
Н	NH ₂	H	Н	
Н	Н	NH ₂	H	
H	NHMe	H	Н	
Н	Н	NHMe	Н	
Н	NMe ₂	Н	H	Me N ^
Н	Н	NMe ₂	H	NCONMe o
Н	H	Н	NMe ₂	Mé Ĥ
Н	OMe	Н	. Н	
Н	OmPr	Н	Н	
Н	0 i Pr	Н	Н	
H	NEt ₂	Н	Н	
Н	Н	Cl	Н	
NH ₂	H	Н	Н	
В	Н	Н	Н	
H	NH ₂	Н	Н	
H	Н	NH2	Н	
Н	NHMe	Н	Н	
Н	H	NHMe	Н	N CO II
Н	NMe ₂	H	н	N CO ₂ H
Н	Н	NMe ₂	Н	
Н	H	H	NMe ₂	
Н	OMe	Н	Н	
H	Oopr	Н	H	
Н	OiPr	H	H	
Н	NEt ₂	Н	H	
Н .	Н	C1	H	
NH ₂	Н	Н	H	
		٠		I

【0102】 【表54】

表 - 2 (つづき)

		2 X	- 2 (ישניני)
Rı	X 5	Х6	X7	R2
H	Н	Н	Н	
Н	NH ₂	Н	Н	
Н	Н	NH ₂	Н	
H	NHMe	Н	Н	
H	Н	NHMe	Н	Et
Н	NMe ₂	Н	Н	CO ₂ H
Н	Н	NMe ₂	Н	Et N CO ₂ H
H	Н	Н	NMe 2	
Н	OMe	Н	Н	
Н	0 ⁿ Pr	H	H	
Н	0 ¹ Pr	H	Н	
Н	NEt ₂	Н	Н	
Н	Н	CI	Н	
NH ₂	Н	Н	Н	
Н .	Н	Н	Н	
H	NH2	Ħ	Н	
Н	Н	NH ₂	H	•
Н	NHMe	H	H	
Н	Н	NHMe	Н	
Н	NMe 2	Н	Н	u
Н	Н	NMe ₂	Н	H N Ne Ne
Н	Н	Н	NMe 2	Me Me
Н	OMe	Н	H	
Н	OnPr	Н	H	
Н	OiPr	H	Н	
Н	NBt ₂	Н	Н	
Н	Н	Cl	Н	
NH ₂	Н	H	H	

【0103】 【表55】

表 - 2 (つづき)

		<i>a</i> t< −	- 2 (コンさん
RI	X 5	X 6	X7	R2
Н	Н	H	Ħ	
Н	NH ₂	H	H	
Н	Н	NH ₂	H	
Н	NHMe	Н	Н	
Н	Н	NHMe	H	H
Н	NMe ₂	H	Н	
Н	Н	NMe ₂	H	CO ₂ H
Н	Н	H	NMe ₂	
Н	OMe	Н	H	CO ₂ H
Н	Onpr	Н	H	
H	0 i Pr	Н	Н	
Н	NEt ₂	H	Н	
Н	Н	Cl	Н	
NH ₂	Ħ	H	Н	
Н	Н	H	Н	
Н	NH2	H	H	
H	Н	NH ₂	Н	
H	NHMe	Н	H	
Н	Н	NHMe	Н	
Н	NMe ₂	Н.	H	Chell
Н	Н	NMe ₂	Н	
Н	Н	Н	NMe ₂	
Н	OMe	H	Н	CO ₂ H
Н	OnPr	H	Н	
H	0 ^j Pr	Н	Н	
Н	NEt ₂	Н	Н	
Н	Н	CI	Н	
NH ₂	Н	H	Н	

【0104】 【表56】

表 - 2 (つづき)

R1 X5 X6 X7 R2 H H H H H H H H H NH2 H H H NHMe H H H NMe2 H H H NMe2 H H	2H
H NH ₂ H H H NH ₁ H H NHMe H H H NHMe H H NMe ₂ H H	2H
H H NH ₂ H H NHMe H H H NHMe H H NHMe H	2H
H NHMe H H H NHMe H H NMe ₂ H H	2H .
H H NHMe H H NMe ₂ H H	2H
H NMe ₂ H H Me	2H .
Me I	2H .
H H NMe ₂ H	
H H H NMe ₂	
H OMe H H	
H Ompr H H	
H OiPr H H	
H NEt ₂ H H	
H H C1 H	
NH ₂ H H H	
H H H H	
H NH ₂ H H	
H H NH ₂ H	
H NHMe H H	
H H NHMe H	
H NMe ₂ H H	
H H NMe ₂ H	
H H H NMe ₂	
H OMe H H	
H O ⁿ Pr H H	
H O ⁱ Pr H H	
H NEt ₂ H H	
H H C1 H	
NH ₂ H H H	

[0105]

【表57】

表 - 2 (つづき)

		<i>a</i> t -	- 2 (ンつき) <u> </u>
R1	X 5	Х6	Х7	R2
Н	Н	H	Н	
Н	NH ₂	H	Н	
Н	Н	NH ₂	Н	
Н	NHMe	H	Н	
Н	н	NHMe	Н	N TO II
Н	NMe ₂	H	Н]
H	Н	NMe ₂	Н	Me N CO ₂ H
Н	Н	Н	NMe ₂	
Н	0Me	Н	Н	
H	O ⁿ Pr	Н	Н	
Н	OiPr	Н	Н	
Н	NEt ₂	н	Н	
н	Н	C1	Н	
NH ₂	H	Н	Н	
Н	Н	Н	Н	
Н	NH ₂	Н	Н	
Н	Н	NH ₂	H	
Н	NHMe	Н	Н	
Н	Н	NHMe	Н	
Н	NMe 2	Н	Н	B t
Н	H	NMe ₂	Н	Bt N
Н	H	Н	NMe ₂	Me CO ₂ H
Н	OMe	Н	Н	
Н	0ºPr	н	Н	
H	0 ⁱ Pr	H	Н	
Н	NEt ₂	Н	Н	
Н	H	C1	Н	
NH ₂	Н	Н	Н	

【0106】 【表58】

表 - 2 (つづき)

			– z (つつき)
R1	X 5	X6	X7	R2
Н	H	H	Н	
Н	NH ₂	H	H	
Н	H	NH ₂	Н	
Н	NHMe	H	H	
Н	Н	NНMе	B	Ţ
Н	NMe 2	Н	H	CO ₂ H
Н	В	NMe ₂	Н	Me Voga
Н	Н	Н	NMe ₂	
Н	0Me	Н	Н	
H	0nPr	Н	Н	
H	OiPr	Н	Н	-
Н	NBt ₂	H	Н	
H	Н	C1	Н	
NH ₂	Н	H	H	
Н	Н	Н	Н	
H	NH ₂	H	. Н	-
H	Н	NH ₂	Н	,
Н	NHMe	Н	Н	
Н	Н	NHMe	Н	
Н	NMe ₂	Н	Н	
Н	Н	NMe ₂	H	Et N
Н	Н	Н	NMe ₂	Me CO ₂ Me
H	OMe	Н	H	
Н	OPPr	Н	Н	
H	OiPr	Н	Н	
H	NEt ₂	H	Н	
Н	H	CI	Н	
NH ₂	Н	Н	Н	

[0107]

【表59】

表 - 2 (つづき)

		- 42		2261
R1	X 5	Х6	Х7	R2
H	Н	Н	Н	
Н	NH ₂	Н	Н	
Н	Н	NH ₂	Н	
H	NHMe	Н	Н	
Н	Н	NHMe	Н	
Н	NMe ₂	Н	Н	า กา
Н	Н.	NMe ₂	Н	Me 0 CO ₂ H
Н	Н	Н	NMe ₂	Me U.
Н	0Me	Н	Н	
Н	OnPr	Н	Н	
Н	0 i Pr	H	Н	
Н	NEt ₂	Н	Н	
Н	Н	CI	Н	
NH2	Н	Н	Н	
Н	Н	Н	Н	
Н	NH ₂	Н	Н	
H	Н	NH ₂	Н	
Н	NHMe	Н	Н	
H	Н	NHMe	Н	
H	NMe ₂	H	H	u
H	Н	NMe ₂	Н	, ÿ
H	Н	Н	NMe ₂	Me Me
Н	OMe	Н	Н	
Н	OnPr	Н	H	
Н	OiPr	Н	Н	
Н	NEt ₂	Н	Н	
Н	Н	CI	H	
NH ₂	Н	Н	Н	

【 0 1 0 8 】 【 表 6 0 】

表 - 2 (つづき)

R1 X5 X6 X7 H NH2 H H NHMe H H NMe2 H H H NMe2 H H H NMe2 H H H H NMe2 H H H H NHE2 H H H H H OPP H NHME H H H NME2 H H H NHME H H H NHME2 H H H NHME2 H H H NHME2 H H H NHME2 H H H NHME4 H H H NHME2 H H	_			'	226,
H NH ₂ H H H NHMe H H NHMe H H NMe ₂ H H H One H H H One H H H NBt ₂ H H H H H H H NH ₂ H H H H H H H NH ₂ H H H NHMe H H H NMe ₂ H H NMe ₂ H H NHMe H H H NHMe H H H NMe ₂ H H NMe ₂ H H NMe ₂ H H NMe ₂ H H NMe ₂ H H NMe ₂ H H H H NMe ₂ H H H H NMe ₂ H H NMe ₂ H H NMe ₂ H H H H NMe ₂ H H NMe ₂ H H H H NMe ₂ H H NMe ₂ H H NMe ₂ H H H H NMe ₂ H H NMe ₃ H H NMe ₄ H H NMe ₅ H H NMe ₄ H H NMe ₄ H H NMe ₄ H H NMe ₅ H H NMe ₅ H H NMe ₄ H H NMe ₅ H H	R1	X 5	X6	Х7	R 2
H H NHMe H H H NHMe H H H NHMe H H H NMe H H H OPP H H H NBt H H H H H H H H H H H H H H H H H H H NHME H H H NME H H	Н	Н	Н	H	
H NIMe H H H NHMe H H NMe ₂ H H H H NMe ₂ H H H H NMe ₂ H H H H H H O ¹ Pr H H H H H H H NH ₂ H H H NH ₂ H H H NHMe H H H NHMe H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H NMe ₂ H H NMe ₂ H H NMe ₂ H H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H	Н	NH ₂	H	H	
H H NEME H H NNMe2 H H H H H H OPP H H H H H H H H H H H H H H H H H H H NHME H H H NHME H H H NMMe2 H H H NMMe2 H H H NMMe2 H H H NMMe2 H H H H H H H NMMe2 H	Н	Н	NH ₂	H	
H NMe ₂ H H H H NMe ₂ H H H H NMe ₂ H H OMe H H H O ¹ Pr H H H NEt ₂ H NH ₂ H H H NH ₂ H H H NHMe ₂ H H H NHMe ₂ H H H NMe ₂ H H	H	NHMe	H	Н	
H H NMe2 H H H NMe2 H H OME H H H OPP H H H H H H NEt2 H H H H H H H H H H H H H H H NHME H H H NHME H H H NME2 H H H NHME2 H H H NHME2 H H H NHME2 H H H NHME4 H H H NHME4 H H H NHME4 H H H H NME2 H H	Н	Н	NHMe	H	
H OMe H H H OPP H H H OPP H H H NBt2 H H H H CI H NHMe H H H H NMe2 H H H NMe2 H H H NMe2 H H H OPP H H H OPP H H H NBt2 H H	Н	NMe ₂	H	Н	Et co. u
H OMe H H H OPP H H H OPP H H H NBt2 H H H H CI H NHMe H H H H NMe2 H H H NMe2 H H H NMe2 H H H OPP H H H OPP H H H NBt2 H H	Н	H	NMe 2	Н	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,
H 0 0 Pr H H H H 0 1 Pr H H H NBt2 H H H C1 H H H H H H H H H H H H H H H H H NHMe H H H NHMe H H H NMe2 H H H NMe2 H H H NMe2 H H H H NMe4 H H H H NMe4 H H H NMe5 H H	H	Н	Н	NMe ₂	Me 0
H 01Pr H H H NBt2 H H H C1 H NH2 H H H H H H H H H H H H H NH2 H H H NHMe H H H NMe2 H H H NMe2 H H H H H NMe2 H H H H NMe2 H H H H H NMe4 H H H NMe4 H H O0Pr H H H NBt2 H H H NBt2 H H	H	OMe	Н	H	1 ()
H NBt2 H H H H C1 H NH2 H H H H H H H H H H H NH2 H H H NHMe H H H NMe2 H H H NMe2 H H H NMe2 H H H OoPr H H H NBt2 H H H NBt2 H H H NBt2 H H	H	0ºPr	Н	H	
H H C1 H NH ₂ H H H H H H H H H H NH ₂ H H H NHMe H H H NHMe H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H H NMe ₂ H H H H NMe ₂ H H H H H NMe ₂ H H H H NMe ₂ H Oopr H H H Oopr H H H NBt ₂ H H H NBt ₂ H H	H	OiPr	H	Н	
NH2 H H H H H H H H NH2 H H H NHMe H H H H NMe2 H H H H NMe2 H H H NMe2 H H H H H OMe H H H OPr H H H NBt2 H H H H H H	H	NEt ₂	H	Н	
H H H H H NH2 H H H NHMe H H H NMe2 H H H NMe2 H H H NMe2 H H H O^0Pr H H H NBt2 H H H NBt2 H H H O^1Pr H H H NBt2 H H	El	Н	CI	Н	
H NH ₂ H H H NHMe H H H NHMe H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H H H NMe ₂ H H H H H H O°Pr H H H NEt ₂ H H H NEt ₂ H H	NH ₂	Н	Н	Н	
H H NH ₂ H H NHMe H H H NHMe H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H O ^o Pr H H H O ^o Pr H H H NBt ₂ H H H NBt ₂ H H	Н	Н	Н	Н	
H NHMe H H H NHMe H H NMe ₂ H H One H H H One H H H Orpr H H H NBt ₂ H H H NBt ₂ H H H NBt ₂ H H	H	NH ₂	H	Н	
H H NHMe H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H H NMe ₂ H H OMe H H H O°Pr H H H NEt ₂ H H H NEt ₂ H H	Н	Н	NH ₂	Н	
H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H OMe H H H O°Pr H H H NBt ₂ H H H NBt ₂ H H	Н	NHMe	H	Н	
H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H OMe H H H O°Pr H H H NBt ₂ H H H NBt ₂ H H	Н	Н	NHMe	Н	
H H NMe ₂ H H NMe ₂ H NMe ₂ H OMe H H H O°Pr H H H NBt ₂ H H H NBt ₂ H H	Н	NMe ₂	H	Н	Me Me
H H H NNe ₂ H OMe H H H O°Pr H H H NEt ₂ H H H H C1 H	Н	Н	NMe ₂	Н	NCONMe a
H 0°Pr H H H 0¹Pr H H H NBt ₂ H H H H C1 H	Н .	Н	H	NMe ₂	Me H
H 0 ¹ Pr H H H NBt ₂ H H H H C1 H	Н	OMe	11	H	1 (9)
H NBt ₂ H H H C1 H	Н	0°Pr	Н	- H	
H H C1 H	Н	0 i Pr	Н	Н	
	Н	NEt ₂	H	Н	
NH ₂ H H H	Н	Н	Cl	Н	*
	NH ₂	Н	Н	Н	

[0109]

【表61】

表 - 2 (つづき)

		衣 -	- z (·	008)
R1	X 5	X 6	X 7	R2
Н	Н	Н	Н	
Н	NH2	H	Н	
Н	H	NH2	Н	
Н	NHMe	H	Н	
Н	H	NHMe	Н	N TO H
Н	NMe ₂	Н	Н	
Н	H	NMe ₂	Н	N - CO ₂ H
Н	н	Н	NMe ₂	
Н	OMe	Н	Н	
Н	O¤Pr	Н	Н	
Н	0 i Pr	Н	Н	
Н	NEt ₂	H	Н	
Н	Н	C1	Н	
NH ₂	Н	H	H	
Н	Н	Н	Н	
Н	NH ₂	Н	Н	
Н	Н	NH ₂	Н	
Н	NHMe	Н	11	
H	Н	NHMe	Н	N LO R
Н	NMe 2	Н	н	N CO₂H
H	Н	NMe ₂	Н	I I I
Н	Н	Н	NMe ₂	
H	OMe	Н	Н	
Н	O ⁿ Pr	Н	Н	
Н	Oipr	Н	Н	
Н	NEt ₂	Н	H	
Н	Н	C1	Н	
NH ₂	H	Н	Н	·

[0110]

【表62】

表 - 2 (つづき)

R1 X5 X6 X7 H H H H H H H H H H H H H H NHMc H H NHMc H H H NMc H H H NMc H H H NMc H H H NMc H H H OnPr H H H NHL H H H H H H H H NHL			302	– z (つつさん
H NH ₂ H H H NEMC H H H NIMC H H H NIMC H H H NMC ₂ H H H NMC ₂ H H H M NMC ₂ H H H H M MMC ₂ H H H H ODP H H H H OF H H H NH ₂ H H H H H H H H H H H H H NH ₂ H H H H H H H H NH ₂ H H H H NH ₂ H H H H NH ₂ H H H H NMC ₂ H H H H H H H H NMC ₂ H H H H NMC ₂ H H H H H H H NMC ₂ H H H H H NMC ₂ H H H H NMC ₂ H H H H NMC ₂ H H H H NMC ₃ H H H H NMC ₄ H H H H H H	R1	X 5	Х6	X 7	R2
H	H	Н	Н	H	
H NHMe H H H NHMe H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H OnPr H H H OoPr H H H NBt ₂ H H H H NH ₂ H H H H H H H NH ₂ H H H H NH ₂ H H H NH ₂ H H H NHMe H H H NHMe H H H NHMe H H H NHMe H H H NMe ₂ H H H NHMe H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H NHMe H H H NHMe H H H NMe ₂ H H	Н	NH ₂	Н	. н	1
H H NHMe H H H NMe 2 H H H NMe 2 H H H O 1 Pr H H H H H H H H H H H H H H H H H H	Н	H	NH ₂	H	1
H NMe₂ H H H NMe₂ H H H NMe₂ H H OnPr H H H OiPr H H H NBt₂ H H H H C1 H NHe₂ H H H H NMe₂ H H H H H H H NMe₂ H H H H NMe₂ H H H H H NMe₂ H H H NMe₂ H H H H H H H OiPr H H H NBt₂ H H H NBt₂ H H H NBt₂ H H	H	NHMe	H	H]
H H H NMe ₂ H OMe H H H H OPP H H H OPP H H H NEt ₂ H H H H C1 H H H H H H H H H H H H H H H H H H NH ₂ H H H NHMe H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H OPP H H H OPP H H H OPP H H H NBt ₂ H H H NBt ₂ H H H OPP H H H NBt ₂ H H H NBt ₂ H H	Н	Н	NHMe	H	N 00 11
H H H NMe ₂ H OMe H H H H Onpr H H H Onpr H H H NBt ₂ H NH ₂ H H H H NHMe H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H H NMe ₂ H H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H	Н	NMe ₂	H	Н]
H H H NMe ₂ H OMe H H H H Onpr H H H Onpr H H H NBt ₂ H NH ₂ H H H H NHMe H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H H NMe ₂ H H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H	Н	Н	NMe ₂	H] ME
H O ¹ Pr H H H O ¹ Pr H H H NBt ₂ H H H H H H H H H H H H H H H H H H H NH ₂ H H H NHMe H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H H NMe ₂ H H H H NMe ₂ H H H H H NMe ₂ H H H H NMe ₂ H H H H H H H O ¹ Pr H H H NBt ₂ H H H NBt ₂ H H	H	Н	Н	NMe ₂	
H 0 ¹ Pr H H H NBt ₂ H H H H C1 H NH ₂ H H H H H H H NH ₂ H H H NHMe H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H H NMe ₂ H H H H NMe ₂ H H H H H H O ¹ Pr H H H NBt ₂ H H H NBt ₂ H H H NBt ₂ H H	Н	OMe	H	Н]
H NBt2 H H H H C1 H NH2 H H H H H H H NH2 H H H NHMe H H H NMe2 H H H NMe2 H H H NMe2 H H H OnPr H H H NBt2 H H	H	0ºPr	Н	Н	·
H H C1 H NH2 H H H H H H H H NH2 H H H NHMe H H H NMe2 H H H NMe2 H H H NMe2 H H H H NMe2 H H H H NMe2 H H H H NMe2 H H H H NMe2 H H H H H NMe2 H H H H H OnPr H H H NBt2 H H H NBt2 H H H NBt2 H H NH2 H H	Н	Oipr	Н	Н	
NH ₂ H H H H H H H H H NH ₂ H H H H NHMe H H NHMe H H NMe ₂ H H NMe ₂ H H NMe ₂ H H OMe H H H H O ^o Pr H H H NBt ₂ H H H NBt ₂ H H H NBt ₂ H H H NH ₄ H H NBt ₂ H H H NBt ₄ H H	Н	NBt ₂	Н	H	
H H H H H NH2 H H H NHM2 H H NHM6 H H NM62 H H H NM62 H H H One H H H NB62 H H H NH62 H H	Н	Н	Cl	Н	
H NH ₂ H H H NH ₂ H H NHMe H H NHMe H H NHMe H H NMe ₂ H H H H NMe ₂ H H H H Onpr H H H Onpr H H H NBt ₂ H H H NBt ₂ H H	NH ₂	Н	Н	Н	
H H NHMe H H H NHMe H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H OMe H H H OnPr H H H NBt ₂ H H H NBt ₂ H H H NBt ₂ H H	Н	H	Н	Н	
H NHMe H H H NHMe H H NMe ₂ H H OMe H H H O ¹ Pr H H H NBt ₂ H H H NBt ₂ H H H NBt ₂ H H	Н	NH2	Н	Н	
H H NHMe H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H H NMe ₂ H OMe H H H O ⁿ Pr H H H NBt ₂ H H H NBt ₂ H H H NBt ₂ H H H H H H	H	Н	NH ₂	Н	
H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H H NMe ₂ H H OMe H H H O^pr H H H NBt ₂ H H H NBt ₂ H H H NH ₂ H H	Н	NHMe	Н	Н	
H H NMe ₂ H H H H NMe ₂ H OMe H H H O ¹ Pr H H H NBt ₂ H H H R C1 H NH ₂ H H	Н	H	NHMe	Н	
H OMe H H H OnPr H H H O1Pr H H H NBt ₂ H H H H C1 H NH ₂ H H	Н	NMe ₂	H	Н	000
H OMe H H H OnPr H H H O1Pr H H H NBt ₂ H H H H C1 H NH ₂ H H	Н	Н	NMe ₂	Н	CO ₂ H
H OnPr H H H OiPr H H H NBt ₂ H H H H CI H NH ₂ H H	H	H	Н	NMe ₂	me F
H 0 ¹ Pr H H H NBt ₂ H H H H CI H NH ₂ H H	Н	OMe	Н	Н	
H NBt ₂ H H H C1 H NH ₂ H H H	Н.	0 ⁿ Pr	Н	Н	
H H CI H NH ₂ H H H	Н	0 ⁱ Pr	Н	Н	
NH ₂ H H H	Н	NEt ₂	H	H	
B	Н	Н	CI	Н	
【表63】	NH2	Н	Н	Н	·
		,			【表63】

[0111]

表 - 2 (つづき)

表 - 2 (つつき)					
R1	X 5	X 6	Х7	R2	
Н	Н	Я	Н		
Н	NH ₂	H ·	Н		
H	Н	NH ₂	Н		
Н	NHMe	Н	Н		
H	Н	NHMe	Н		
Н	NMe ₂	Н	Н	ND.	
Н	Н	NMe ₂	Н	NEt 2	
Н	H	H	NMe 2	Mé 🗼	
Н	OMe	Н	Н	1 (9)	
H	0ºPr	H	Н		
H	O i Pr	Н	Н		
Н	NEt ₂	Н	Н		
Н	Н	CI	Н		
NH ₂	Н	Н	Н		

[0112]

【表64】

R1	X 8	X 9	X 10	R ²
Н	Н	NHMe	Н	
Н	Н	NH ₂	H	N - co ₂ H
H	Н	NMe ₂	Н	Me
Н	Н	NEt ₂	Н	
Н	Н	F	H	7
Н	н	NHMe	H	N
Н	Н	NH ₂	H	N CO ₂ H
Н	Н	NMe ₂	Н	Me C
Н	Н	NEt ₂	Н	1 4
Н	Н	F	Н	F
Н	Н	NHMe	Н	
Н	Н	NH ₂	Н	N CO ₂ H
Н	н .	NMe ₂	Н	Me R
Н	Н	NEt ₂	Н	
Н	Н	F	Н	·

【0113】 【表65】

#	0	(つづき)
表	- 0	・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・

R1	X 8	Х 9	X 10	R ²
Н	Н	NHMe	Н	
Н	H	NH ₂	Н	-0 - CO ₂ H
Н	Н	NMe ₂	Н	Me 0
Н	Н	NEt ₂	Н	
Н	Н	F	Н	
H	H	NHMe	Н	He00>0
Н	Н	NH ₂	Н	0 CO ₂ H
H	Н	NMe ₂	Н	
Н	Н	NEt ₂	Н	
Н	Н	F	Н	F
Н	Н	NHMe	Н	
Н	H	NH ₂	Н	N CO W
Н	Н	NMe ₂	H	N CO ₂ H
Н	Н	NEt ₂	H	
Н	Н	F	Н	
Н	Н	Мe	. Н	
Н	H	NHMe	Н	D+
Н	Н	NH ₂	Н	Bt N
Н	Н	NMe ₂	Н	Me CO ₂ H
Н	H	NEt ₂	Н	
Н	H	F	Н	[表66]

[0114]

表 - 3 (つづき)

		ax.	- 0 (ישרים)
R1	X 8	X 9	X 10	R2
Н	Н	NHMe	Н	Et.
Н	Н	NH ₂	Н	CO ₂ H
H	Н	NMe ₂	H	
Н	Н	NEt ₂	H	
Н	Н	F	Н	F
Н	Н	NHMe	Н	Q +
н	Н	NH2	H	Et CO ₂ H
Н	Н	NMe ₂	Н	Me Cogn
Н	Н	NEt ₂	Н	
Н	H	F	Н	-
Н	Н	NHMe	Н	- R+
Н	Н	NH ₂	H	Et N CO ₂ Me
Н	Н	NMe ₂	Н	Me Coognie
Н	Н	NEt ₂	Н	
Н	Н	F	Н	
Н	Н	NHMe	Н	
Н	Н	NH ₂	H	Y
H	Н	NMe ₂	H	Me CO ₂ H
Н	Н	NEt ₂	Н	, ME
H	Н	F	Н	

【0115】 【表67】

#	_	2	(つづき)
衣	_	a	- (ツンさ)

R1	X 8	Х9	X 10	R ²
H	H	NHMe	Н	
Н	H	NH2	Н	Bt
Н	Н	NMe ₂	Н	CO ₂ (CH ₂) ₁₈ Me
Н	Н	NEt ₂	Н	Me Nie
Н	Н	F	Н	
Н	Н	Me	Н	1
Н	Н	NHMe	Н	
Н	H	NH ₂	H	N CONHON
H	Н	NMe 2	Н	Me
H	Н	NEt ₂	Н	
Н	Н	F	Н	
Н	H	NHMe	Н	
Н	Н	NH ₂	H	N CO ₂ H
Н	Н	NMe ₂	H	H0 \
Н	Н	NEt ₂ .	Н	
Н	Н	F	Н	<u> </u>
H	Н	NHMe	Н	70 V
Н	Н .	NH2	Н	N N CO ₂ H
Н	Н	NMe ₂	Н	Me
Н	Н	NEt ₂	Н	
Н	Н	F	Н	【表68】

[0116]

表 - 3 (つづき)

		4%	0 (2261
R1	X 8	X 9	X 10	R ²
Н	Н	NHMe	H	H
Н	Н	NH ₂	Н	
Н	Н	NMe 2	Н	N S
Н	Н	NEt ₂	Н	CO2H
Н	Н	F	H	- CO2n
Н	Н	NHMe	Н	H N
Н	Н	NH2	Н	
Н	Н	NMe ₂	Н	
Н	Н	NEt ₂	Н	\
Н	Н	F	Н	ĊO ₂ H
Н	Н	NHMe	Н	
Н	Н	NH ₂	Н	CO₂H
Н	Н	NMe ₂	Н	но
Н	н	NEt ₂	Н	
H	Н	F	Н	, v
Н	Н	Me	Н	
Н	Н	NHMe	H	D4
H	Н	NH ₂	Н	Et CO ₂ H
Н	Н	NMe ₂	Н	Me 0
Н	Н	NEt ₂	Н	
Н	H	F	Н	【表69】
				<u> </u>

[0117]

表 - 3 (つづき)

		Τ	T	1
R ¹	X 8	X9	X 10	R ²
Н	Н	NHMe	Н	Ft .
Н	Н	NH2	H	Et CO ₂ H
Н	Н	NMe ₂	H	J CO2N
Н	Н	NBt ₂	Н	
Н	Н	F	H	
Н	H	NHMe	. Н	D+
H	Н	NH ₂	H	Et N
Н	H	NMe ₂	H	CO ₂ H
H	Н	NEt ₂	H	
Н	H	F	Н	
Н	H	NHMe	H	Bt
Н	H	NH ₂	H	. N. A
Н	Н	NMe ₂	H	NCONMe 2
Н	H	NEt ₂	H	
Н	Н	F	Н	*
Н	H	NHMe	Н	Bt
Н	Н	· NH2	Н	N. ~
Н	Н	MMe ₂	Н	NSO ₂ Me Me H
H	H	NEt ₂	Н	
Н	H	F	Н	

【0118】 【表70】

表 - 3 (つづき)

		24,		, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,
R1	X 8	Х9	X 10	R ²
Н	Н	NHMe	Н	
Н	Н	NH2	Н	N CO ₂ H
Н	Н	NMe ₂	Н	N/e
Н	Н	NBt ₂	Н	
Н	Н	F	Н	
Н	Н	NHMe	Н	
Н	Н	NH ₂	Н	Me
Н	H	NMe 2	H	CO ₂ H
Н	Н	NEt 2	Н	INC T
Н	Н	F	Н	
Н	Н	Me	Н	
Н	Н	NHMe	Н	r.
н	Н	NH ₂	Н	Et N
Н	Н	NMe ₂	Н	CO ₂ H
Н	Н	NEt ₂	Н	
Н	Н	F	Н	Ť
Н	Н	NHMe	Н	∇
Н	Н	NH2	Н] Y
Н	Н	NMe ₂	Н	N CO ₂ H
Н	Н	NEt ₂	Н] Nue
Н	Н	F	Н	【表 7.1】

[0119]

表 -	- 3 (つづき)	
ζ9	X 10	R ²
НМе	Н	

R1	X 8	X 9	X 10	R ²
Н	Н	NHMe	Н	
H	Н	NH ₂	Н	N - CO ₂ H
Н	Н	NMe ₂	В	Me
Н	Н	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
Н	Н	NHMe	Н	
Н	Н	NH ₂	Н	N CO ₂ Et
Н	Н	NMe 2	Н	Me
H	Н	NEt 2	H	
Н	Н	F	Н	
Н	Н	Me	Н	
Н	H	NHMe	Н	in.
H	Н	NH ₂	Н	iPr [
Н	H	NMe ₂	Н	CO ₂ H
Н	Н	NBt 2	Н	Me Ne
Н	Н	F	Н	
Н	H	NHMe	Н	
Н	Ħ	NH ₂	Н	OCO ₂ H
Н	Н	NMe ₂	Н	Me 0
Н	Н	NBt ₂	H	
Н	Н	F	Н	【表72】

[0120]

表	_	Q	(つづき)
ᅏ	_		(プラクラ)

R1	X 8	Х9	X 10	R2
Н	Н	NHMe	Н	D4 ·
Н	Н	NH2	Н	Et N CO ₂ H
Н	Н	NMe ₂	Н	Me 0 "
Н	Н	NEt ₂	Н	
Н	Н	F	Н	Ť
Н	н	NHMe	Н	No
Н	Н	NH ₂	Н	Me N NHCOMe
Н	Н	NMe ₂	Н	Me
Н	Н	NEt ₂	Н	
Н	Н	F	Н	Ť
Н	Н	NHMe	Н	Me
н	Н	NH ₂	Н	. N.
Н	Н	NMe ₂	Н	NHCONMe ₂
Н	Н	NEt ₂	Н	
Н	Н	F	Н	Ĭ

【0121】 【表73】

表 - 4

R1	W	X 13	X14	R ²
Н	СМе	Me	Н	
Н	N	Н	H	MIDA
Н	N	Me	Н	NEt 2
Н	N	Н	Me	Me]
Н	N	Н	Et	
Н	CH	H	Н	
Н	CH	Н	Me	
Н	CH	H	Н	
Н	СН	H	Me	NIR+ a
Н	СМе	Me	Me	NEt 2
Н	N	Н	Me	
Н	N	Me	Me	
Н	N	Н	Me	
Н	N	H	Et	
Н	CH	Н	Н	
· H	CH	Н	Me	ОН
Н	СМе	Me	H	Me
Н	N	Н	Н	
Н	N	Me	Н	
Н	N	H	Мe	٠.
Н	N	Н	Et	

[0122]

【表74】

		表	- 4	(つづき)
R	w	Х	X	R
Н	СН	Н	H	
Н	СН	Н	Ме	OAc
Н	CMe	Me	Н	Me Unc
Н	N	Н	Н	
H	N	Me	Н	
Н	N	Н	Me	
Н	N	Н	Bt	
Н	N	N	Ме	H
Н	N	Ме	Me	
Н	СН	Н	Me	<u> </u>
Н	СМе	Me	Н	
Н	N	Н	Н	
H ·	N	Me	Н	CCO_2H
H	N	H	Me	Me 0
H	N	Н	Bt	
Н	СН	Н	Н	
Н	СН	Н	Me	
Н	CH	Н	Н	
Н	CEI	• Н	Me	
Н	CMe	Me	Ме	
Н	N	Н	Ме	Me O F

Ме

Me

Et

Мe

H

Н

【0123】 【表75】

N

N

Ñ

H

Н

Н

表	_	4	(つづき)

			* (
R	W	X	X	R
Н	CH	Н .	Н	
Н	СН	H	Me	-
Н	СМе	Ме	Н	N - CO ₂ H
Н	N	Н	Н	Me
Н	N	Me	Н	
Н	N	Н	Me	
Н	N	Н	Et	
H	СН	H	Н	
Н	СН	Н	Me	
H	CMe	Ме	Н	7 00 V
Н	N	н	Н	-\
Н	N	Me	Н	
H ·	N	Н	Ме	
Н	N	Н	Eţ	
Н	N	N	Ме	0
Н	N	Me	Me	
Н	CH	H	Me	
Н	CMe	Me	Н	
Н	N	Н	Н	Ī.
Н	N	Me	H	Et N
Н	N	.H	Me	Me CO₂H
Н	N	Н	Bt	
Н	СН	Н	Н	. · ·
Н	СН	H	Me	

【0124】 【表76】

		表	- 4	(つづき)
R	W	X	X	R
H	СН	К	H	
Н	CH	H	Ме	
Н	CMe	Ме	Me	CO ₂ H
Н	N	Н	Me	Me Ne
Н	N	Me	Me]
Н	N	Н	Ме	ř
H	N	H	Εt	
Н	СН	Н	Н	
H	СН	Н	Мe	n,
H	CMe	Ме	Ħ	Et Non II
Н	N	H	H	Me CO ₂ H
Н	N	Me	H	
Н	N	Н	Me	7
Н	N	Н	Et	
Н	СН	Н	Н	
Н	CH	Н	Me	
Н	CMe	Me	Н	N
H	N	Н	Н	Me
Н	N	Me	Н	
Н	N ·	Н	Me]
Н	N	, H	Et	
Н	N	N	Me	H
Н	N	Ме	Me	Me Me O
Н	СН	Н	Me	

【0125】 【表77】

麦	_	4	(つづき)

R	w	X	x	R
Н	СМе	Me	Н	
Н	N	Н	Н	
Н	Ŋ	Me	Н	N CO ₂ H
Н	N	Н	Me	Me
H	N	H	Bt	
Н	СН	H	Н	F
H	CH	Н	Me	
H	CH	Н	Н	
Н	CH.	Н	Me	_
Н	CMe	Me	Me	N CC₂H
Н	N	H	Ме	Me
Н	И	Ме	Ме	
Н	N	H	Me	•
Н	N	H	Bt	
Н	CH	H	Н	
Н	CH	Н	Ме	N CO ₂ H
Н	CMe	Me	Н	Me "
Н	N	Н	Н	l me
Н	N	Me	Н	
Н	N	Н	Ме	
Н	N	. Н	Ēt	

【0126】 【表78】

表 - 4 (つづき) R W Х \mathbf{X} R Н CH H H H CH H Me Н Н СМе Me H H N H N Н H Мe H N H Мe H H N Вt N N N Ме Me H CH H Me H CMe Мe Н Н N H H Н Н N N Me H Н H N H Вt CH Н H H H CH H Me H CH H H CH H Me

N [0127] 【表79】

CMe

N

N

Н Н

H

Н

Me

H

Н

表 - 4 (つづき)

Мe Me

Me

Мe

Εţ

R	w	X	X	R
Н	СН	Н.	. H	
Н	СН	H	Me	Et co. II
Н	СМе	Me	Н	NCO CO ₂ H
Н	N	Н	Н	Me
H	N	Ме	Н	
H	N	Н	Ме	
Н	N	Н	Bt	
Н	СН	Н	Н	
Н	CH	H	Ме	
H	CMe	Ме	К	NIT 4
Н	N	H	Н	NEt 2
Н	N	Me	H	− Me Me
Н .	N	Н	Me	
Н	N	Н	Et	- 【表80】

[0128]

表 - 5
R1
N N
X16
X17

R 1	X 16	X 17	R 2
Ħ	Н	Н	
B	Me	Me	MD 4
Ð	Et	Bt	NBt ₂
H	n _{Pr}	nPr	Me Me
H	Н	Me	
Н	Me	Н	
NH2	Me	Me	
Н	Н	Н	
Н	Me	Me	ND+_
Н	Bt	Et	NEt 2
Н	ⁿ Pr	n _{Pr}	Me
H	Н	Me	
H	Me	Н	
NH2	Me	Me	
Н	H	Н	
H	Me	Me	, OH
Н	Et.	Et	Me
H	n _{Pr}	n _{Pr}	NIE _
Н	Н	Me	\bigcirc
Н	Мe	Н	
NH ₂	Мe	Ме	

[0129]

【表81】

	ā	長 - 5	(つづき)
R I	X 16	X 17	R 2
В	Н	Н	
Ð	Me	Me	
В	Et	B t.	
В	n _{Pr}	ⁿ Pr	OAc OAc
Н	H	Me	Me
Н	Me	Н	
NH ₂	Me	Me	
NHMe	Me	Мe	
OMe	Ме	Мe	
F	Me	Мe	
В	Н	H	1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1
В	Me	Me	
Н	Bt	Bt	0 CO2H
Н	n _{Pr}	n _{Pr}	Me 0 co2n
H	Н	Me	
Н	Me	H	Ť
NH ₂	Me	Me	
Н	Н	H	
H	Me	Ме	0 00 11
H	Et	Et	Me CO ₂ H
H	n _{Pr} .	n _{Pr}	Me 0
Н	Н	Me	
H	Me	H	Ė

【0130】 【表82】

Me

Мe

NH₂

表	_	5	(つづき)
-	92.1	7	

	4	₹ − 5	(つつさ)
R1	X 16	X 17	R 2
Н	Н	Н	
Н	Me	Мe	_
H	Et	Et	N
Н	n _{Pr}	npr	Me
Н	Н	Мe	
Н	Me	H	Ů
NH ₂	Me	Me	
Н	Н	H	
H	Me	Me	
Н	£t	Et	D.
Н	n Pr	ⁿ Pr	Et N
B	Н	Me	Me CO ₂ H
Н	Me	H ·	\bigcirc
NH ₂	Ме	Ме	•
NHMe	Me	Me	
OMe	Me	Me	
F	Me	Me	
H	Н	Н	
Н	Me	Me	·
Н	Et	Bt	N CO ₂ Et
Н	ⁿ Pr.	n _{Pr}	Me
Н	Н	Ne	
Н	Me	Н	Ť
NH ₂	Мe	Me	

[0131] 【表83】

	į	表 — 5	(つづき)
R1	X 16	X 17	R 2
Н	Н	Н	
Н	Ме	Me	, no u
Н	Bt	Bt	V CO₂H
H	n _{Pr}	n _{Pr}	Me
Н	Н	Me	
H	Me	Н	P
NH ₂	Me	Me	
Ħ	Н	Н	
B	Me	Me	
Н	Et	Et	N CO ₂ H
Н	npr	n _{Pr}	Me
Н	H	Me	
н	Me	В	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
Н	Me	Me	
H	Bt	Bt	D.
Н	npr	npr	Et N
Н	Н	Me	Me CO ₂ H
H	Ме	В	
NH ₂	Ме	Мe	F
NBMe	Мe	Мe	•
OMe	Мe	Мe	
F	Мe	Me	

【0132】 【表84】

	ā	表 - 5	(つづき)
R 1	X 16	X 17	R 2
Н	Н	H	
Н	Me	Me	, n.
Н	Et	Et	Et N
Н	n _{Pr}	nPr	Me CO ₂ H
Н	Н	Me	
Н	Me	Н	v
NH2	Me	Me	
Н	Н	Н	1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
Н	Мe	Me	n.
Н	Вt	Et	Bt N
H	n _{Pr}	n _{Pr}	Me CO ₂ Bt
H	Н	Me	
Н	Me	Ħ	V
NH ₂	Me	Мe	
H	Н	H	
Н	Me	Me	
В	Et	Et	$0 \sim co_2 H$
Ð	ⁿ Pr	n _{Pr}	Me 0 F
В	Н	Me	(C) r
Н	Me	Н	V
NH ₂	Мe	Me	

【0133】 【表85】

	ā	長 - 5	(つづき)
R 1	X 16	X 17	R 2
B	Н	H	
В	Мe	Me	
В	Et	Bt	u u
В	apr	ⁿ Pr	N H
В	Н	Me	Me Me
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
NHMe	Me	Me	
OMe	Мe	Me	:
F	Me	Me	
H	Н	Н	
Н	Me	Me	Н
· H	Et	B t.	\sim $\mathring{\mathbb{N}}$
Н	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
B	Н	Ne	H ₂ OO
В	Me	Н	
NH ₂	Мe	Me	
H	Н	Н	
Н	Me	Me	. 11
H	Et	Вt	*×N*
Н	ⁿ Pr	n _{Pr}	
Н	Н	Me	CO ₂ Et
Н	Me	Н	002 5 t
NH ₂	Мe	Me	

【0134】 【表86】

表	_	5	(つづき)
ax.	_	U	1, フラごり

	•	× 0	(226)
R1	X 16	X 17	R ²
Н	Н	Н	
Н	Me	Мe	
Н	Et	Bt	**
H	ⁿ Pr	n _{Pr}	
H	Н	Me	CO2H
Н	Me	Н	ооги .
NH ₂	Me	Me	
H	Н	Н	
8	Me	Me	
H	Et	Et	
Н	n _{Pr}	n _{Pr}	Y _
Н	Н	Mie	Me CO ₂ H
Н	Me	Н	Just 1
NH ₂	Мe	Me	
NHMe	Мe	Me	
OMe	Me	Me	
F	Me	Me	
Н	Н	Н	
Н	Me	Me	No.
Н	Et	Вt	Me N
Н	ⁿ Pr	npr	Me CO ₂ H
Н	Н	Me	
Н	Me	Н	
NH ₂	Мe	Me	

【 0 1 3 5 】 【 表 8 7 】

表 - 5 (つづき)

			(226)
R1	X 16	X 17	R 2
H	Н	Н	
H	Me	Me	
Н	Et	Bŧ	N CO ₂ H
Н	npr	ⁿ Pr	Me
Н	H	Me	
H	Me	Н	Ť
NH ₂	Me	Ме	,
H	Н	Н	
H	Me	Me	00.11
Н	Et	Et	N CO ₂ H
Н	n _{Pr}	n _{Pr}	Me
Н	Н	Me	
. Н	Me	H	V
NH ₂	Me	Me	
H	Н	Н	
H	Me	Me	00.11
Н	Et	Et	N CO ₂ H
H	n _{Pr}	ⁿ Pr	Me F
В	Н	Me	
В	Me	Н	\
NH ₂	Ме	Мe	
NHMe	Мe	Me	
OMe	Мe	Me	
F	Me	Me	

【0136】 【表88】

	ā	長 — 5	(つづき)
R1	X 16	X 17	R 2
В	Н	Н	
Ð	Мe	Me	H
В	Et	Bt	
В	n _{Pr}	ⁿ Pr	N ~
Н	Н.	Мe	
Ħ	Me	Н	CO₂H
NH ₂	Me	Me	
Н	Н	Н	
H	Me	Me	
Н	Et	Et	XÔ
H	n Pr	ⁿ Pr	, N
В	Н	Me	
H	Me	Н	CO₂H
NH2	Me	Me	
В	Н	Н	
В	Me	Me	011
Н	Et	Bt	HO Wa
H	n _{Pr}	ⁿ Pr	Me P
В	Н	Me	9
H	Мe	Н	
NH ₂	Me	Me	

【0137】 【表89】

表	-	5	(つづき)
	TT 1	, .	

	ā	を 一 5	(つつき)
R1	X 16	X 17	R2
В	Н	Н	
В	Мe	Мe	но
Н	Et	Et	×
Н	ⁿ Pr	ⁿ Pr	Me
Н	Н	Ме	
B	Me	Н	F
NH2	Me	Me	
NHMe	Me	Me	
OMe	Me	Me	
F	Ие	Me	
Н	Н	Н	
8	Ме	Me	
. Н	Et	Bt	0 CO2H
Н	n _{Pr}	ⁿ Pr	Me 0 F
Н	Н	Мe	(O) '
Н	Мe	Н	, and the second
NH2	Мe	Мe	
H	Н	Н	
H	Me	Ne	óн
H.	· Et	Bt	
Н	nPr	ⁿ Pr	Me CO ₂ H
H	Н	Me	MIE A
В	Me	Н	
NH ₂	Me	Me	

[0138] 【表90】

R1	A	В	R2
Н	NH2	NO ₂	
Н	NH ₂	NH ₂	
Н	H -NCH2CO2Et	NO ₂	
Н	H -NCH2CO2Et	NH ₂	Et N
H	H -NCH2CO2H	NO ₂	Me CO ₂ Me
NH ₂	Me	Н	
NH ₂	NH2	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	H -NCH2CO2Et	NO2	
H	-NCH ₂ CO ₂ Et	NH ₂	Bt N CO ₂ H
NH ₂	Me	Н	Me 302n
NH ₂	NH ₂	NO ₂	Y
NH2	NH ₂	NH ₂	ł.
H	Н -NCH ₂ CO ₂ H	NO ₂	i

【0139】 【表91】

		— 6	(つづき)
R1	A	В	R 2
Н	NH ₂	NO ₂	
H	NH_2	NH ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NO ₂]
H	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NH ₂	Et N
Н	H -NCH ₂ CO ₂ H	NO2	Me CO ₂ H
NH ₂	Me	H] 💚
NH2	NH2	NO ₂] -
NH ₂	NH ₂	NH ₂	1
Н	NH2	NO ₂	
Н	NH ₂	NH2]
H	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NO ₂	
Н	-NCH ₂ CO ₂ Et	NH ₂	N CO ₂ H
Н .	H -NCH ₂ CO ₂ H	NO ₂	me (
NH ₂	Me	Н	F
NH_2	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
Н	NH2	NO ₂	
В	NH ₂	NH ₂	
B	H -NCH2CO2Et	NO ₂	_
E	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NH ₂	Ne No co ₂ H
H	Н -NCH ₂ CO ₂ H	NO ₂	nue F
NH ₂	Мe	Н]
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH2	NH2	
MIZ	Nu5	мп2	·

[0140]

【表92】

	麦	— в	(つづき)
R 1	A	В	R ²
H	NH ₂	NO ₂	
Н	NH ₂	NH ₂	
Н	H -NCH2CO2Bt	NO ₂	i n-
H	H -NCH2CO2Bt	NH ₂	i Pr
Н	H -NCH2CO2H	NO ₂	Me CO ₂ H
NH ₂	Me	Н]
NH2	NH ₂	NO2	
NH2	\mathtt{NH}_2	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	-
Н	NH ₂	NH ₂	
Н	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NO ₂	abla
Н	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NH ₂	N N N
Н	H -NCH ₂ CO ₂ H	NO ₂	Me CO₂H
NH ₂	Me	Н	0)
NH2	NH2	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
Н	NH ₂	NO ₂	
Н	NH ₂	NH ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NO ₂	. PA
H	H -NCH2CO2Et	NH ₂	Et N CO ₂ H
Ð	-NCH ₂ CO ₂ H	NO ₂	
NH ₂	Me	Н	
NH2	NH ₂	NO ₂	
NH2	NH ₂	NH2	·

[0141]

【表93】

表	- 6	(つづき)

R 1 A B R 2 H NH ₂ NO ₂	M-10
H NH ₂ NH ₂	
H H NO2 -NCH2CO2Bt NO2	
H H NH2 Me	
H H NO2	
NH ₂ Me H	
NH ₂ NH ₂ NO ₂	
NH ₂ NH ₂ NH ₂	
H NH ₂ NO ₂	
H NH ₂ NH ₂	
H H H-NCH ₂ CO ₂ Bt NO ₂	.H
H H H NH2 NH2 NE	241
NH ₂ Me H	
NH ₂ NH ₂ NO ₂	
NH ₂ NH ₂ NH ₂	
H H NO2	
H NH ₂ NO ₂	
H NH ₂ NH ₂	
H H NO2 Rt	
H H H NH2 NH2 NO 2 NE	ł
H H -NCH2CO2H NO2	
NH ₂ Me H	
NH ₂ NH ₂ NO ₂	
NH ₂ NH ₂ NH ₂	

[0142]

【表94】

表	_	6	(つづき)
		_	

	表	- 6	(つづき)
R1	A	В	R2
Н	NH ₂	$N0_2$	
Н	NH ₂	NH2	
Н	H -NCH2CO2Bt	NO ₂	OCO ₂ H
Н	H -NCH ₂ CO ₂ Bt	NH2	Me = 0
. Н	Н -NCH ₂ CO ₂ H	NO ₂	(<u>O</u>)
NH_2	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
Н	NH ₂	NO_2	•
Н	NH ₂	NH_2	
Н	H -NCH2CO2Et	NO ₂	CO_2H
Н	H -NCH2CO2Et	NH ₂	Me 0
Н	H -NCH ₂ CO ₂ H	NO ₂	F
${\tt NH_2}$	Me	H	- -
NH_2	NH ₂	NO_2	
NH2	NH2	NH ₂	
H	NH2	NO ₂	
Н	NH ₂	NH ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NO ₂	OU.
Н	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NH ₂	Me
Н	H -N€H2CO2H	NO ₂	
NH ₂	Me	Н	
NH ₂	NH ₂	NO_2	
NH ₂	NH ₂	\mathtt{NH}_2	

[0143]

【表95】

表	_	6	(つづき)
34			\ C /

R 1			– o	(558)
H	R1	A	В	R2
H	B	NH ₂	NO ₂	
-NCH ₂ CO ₂ Et H	H	NH ₂	NH2	
H	EI	H -NCH2CO2Et	NO ₂	
H	H		NH ₂] ×N
NH2	Ð	-NCH2CO2H	NO ₂	Me Me
NH2	NH ₂		Н	
H NH2 NO2 H NH2 NH2 H -NCH2CO2Bt NO2 H H -NCH2CO2Bt NO2 H H -NCH2CO2Bt NO2 NH2 Me H NH2 NH2 NO2 NH2 NH2 NO2 H NH2 NH2 NO2 H NH2 NH2 NH2 H H -NCH2CO2Bt NO2 H NH2 NH2 H H -NCH2CO2Bt NO2 H H H H NH2 NO2 H NH2 NH2 NH2 NH2 NO2	NH ₂	NH ₂	NO ₂	
H NH2 NH2 H -NCH2CO2Bt NO2 H -NCH2CO2Bt NO2 NH2 Me H NH2 NH2 NO2 NH2 NH2 NO2 NH2 NH2 NO2 H H H NH2 NO2 H NH2 NH2 NO2 NH2 NH2 NO2	NH ₂	NH ₂	NH2	
H H H NO2 H H NH2 NO2 H NH2 NH2 NO2 NH2 NH2 NH2 NH2 H NH2 NH2 NH2 H NH2 NH2 NO2 H H H NH2 NO2 H H H NH2 NO2 H H H NH2 NO2 H NH2 NH2 NO2 NH2 NH2 NO2	Н	NH ₂	NO ₂	
H	Н	NH ₂	NH ₂	
H	Н	H -NCH2CO2Et	$N0_2$	
H H H NO2 NH2 Me H NH2 NH2 NO2 NH2 NH2 NO2 NH2 NH2 NH2 H NH2 NO2 H NH2 NH2 H NH2 NO2 H NH2 NH2 H H -NCH2CO2Bt NO2 H H H NH2 NO2 H H H NH2 NO2 NH2 NH2 NH2 NH2 NH2 NH2 NH2 NH2 NH2 NH2 NO2	Н	H -NCH2CO2Bt	NH ₂	N CO ₂ H
NH ₂ Me H NH ₂ NH ₂ NO ₂ NH ₂ NH ₂ NH ₂ H NH ₂ NO ₂ H NH ₂ NH ₂ H NH ₂ NO ₂ H NH ₂ NO ₂ H NH ₂ NO ₂ H H H CO ₂ Bt NO ₂ H NH ₂ NO ₂ H NH ₂ NO ₂ NH ₂ NH ₂ NO ₂	H	H −NCH2CO2H	NO_2	
NH ₂	NH ₂	Me-	Н	
H NH2 NO2 H NH2 NH2 H H H NO2 H H H NH2 NO2 H H H CO2H H H H NO2 H NO2 H H H NO2 NO2 NH2 NO2 NH2 NO2	NH ₂	NH ₂	NO ₂	
H NH ₂ NH ₂ H H NH ₂ NO ₂ H H H NH ₂ NH ₂ H -NCH ₂ CO ₂ Bt NH ₂ NH ₂ NH ₂ NO ₂ NH ₂ NH ₂ NO ₂	NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H H NO2 H NH2 NO2 H H H NH2 NH2 NH2 NH2 NH2 NH2 N	Н	NH2	NO2	
-NCH ₂ CO ₂ Bt	Н	NH ₂	NH ₂	
H H NH2 NH2 NH2 NH2 NH2 NH2 NH2 NH2 NH2	H	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NO ₂	Et
H H NO2 NH2 Me H NH2 NH2 NO2	Н		NH ₂	Ne 0
NH2 Me H NH2 NH2 NO2	Н		NO ₂	
	NH ₂	Me	Н	
	NH ₂	NH ₂	$N0_2$	
NH ₂ NH ₂ NH ₂	NH ₂	NH ₂	NH ₂	

[0144]

【表96】

表	-	6	(つづき)

	表	- 6	(つづき)
R1	A	В	R2
Н	NH ₂	NO ₂	
Н	NH ₂	NH ₂	
Н	H -NCH2CO2Bt	NO ₂	Me N
Н	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NH ₂	Me NCOMe
NH ₂	Me	H	
NH2	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
B	-NCH ₂ CO ₂ H	NO ₂	:
. 8	NH ₂	NO ₂	
В	NH ₂	NH2	
B	H -NCH2CO2Et	NO ₂	Me
B	-NCH2CO2Et	NH ₂	N NCONMe 2
H .	-NCH2CO2H	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH2	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	-NCH ₂ CO ₂ Bt	NO ₂	CO ₂ H
H	-NCH ₂ CO ₂ Et	NH ₂	Me
Н	H -NCH ₂ CO ₂ H	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH2	NH2	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	

[0145]

【表97】

	表	- 6	(つづき)
RI	A	В	R 2
Н	NH2	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	7
Н	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NO ₂	
H	H -NCH2CO2Et	NH ₂	
H	-нсн ₂ со ₂ н	NO2	CO ₂ H
NH ₂	Me	Н]
NH ₂	NH2	NO ₂]
$\rm NH_2$	NH2	NH ₂]
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH2	1
H	H -NCH2CO2Et	NO ₂	H NSO ₂
Н	H -NCH2CO2Et	NH2	Me Me
H	H -NCH2CO2H	NO ₂	
NH ₂	Me	Н	
NH_2	NH ₂	NO ₂	-
NH ₂	NH ₂	NH2	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH2	NH ₂	
Н	H -NCH2CO2Et	NO ₂	
8	H -NCH2CO2Et	NH ₂	0 0
Н	-NCH ₂ CO ₂ H	NO ₂	HN NH O
NHo	Mo	Н	1

【0146】 【表98】

NH2

NH₂

Ме

NH₂

NH2

Н

NO₂

NH₂

表	_	6	(つづき)
		В	

	4000	V	(226)
R1	A	В	R2
Н	NH ₂	NO ₂	
Н	NH ₂	NH ₂	
Н	H -NCH2CO2Et	NO2	NEt 2
H	H -NCH2CO2Et	NH ₂	me cı
Н	H -NCH2CO2H	NO ₂	Ċ1
NH ₂	Me	Н	
NH ₂	NH2	NO2	
NH ₂	NH2	NH ₂	
Н	NH ₂	NO ₂	
Н	NH ₂	NH ₂	·
Н	H -NCH ₂ CO ₂ Bt	NO_2	NEt 2
H	H -NCH ₂ CO ₂ Bt	NH ₂	Me 🔘
H .	H -NCH2CO2H	NO ₂	ļ ,
NH ₂	Me	Н	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH2	NH ₂	
Н	NH ₂	NO ₂	
Н	NH2	NH_{Z}	
Н	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NO ₂	OH
Н	H -NCH2CO2Et	NH ₂	N CO₂H
NH ₂	Me	Н	mc
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	H -NCH2CO2H	NO ₂	

[0147]

【表99】

	表	- 6	(つづき)
R !	A	В	R2
Н	NH2	NO ₂	
H	NH2	NH ₂	
Н	H -NCH2CO2Et	NO ₂	ur ur
Н	H -NCH2CO2Et	NH ₂	
H	H -NCH2CO2H	NO ₂	
NH ₂	Me	Н	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
Н	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
El	H -NCH2CO2Et	NO ₂	
Н	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NH ₂	Me COOH
H	H -NCH ₂ CO ₂ H	NO ₂	Me CO2H
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH2	
B	NH ₂	NO ₂	
B	NH ₂	NH ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NO ₂	
Ħ	-NCH ₂ CO ₂ Et	NH ₂	
H	-NCH ₂ CO ₂ H	NO ₂	
NH ₂	Me	Н	
F.		1	1

NO₂

NH₂

 NH_2

表	-	6	(つづき)
		R	

	表	- 6	(つづき)
R1	A	В	R2
Н	NH2	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
Н	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NO ₂	
Н	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NH ₂	~~ <u>@</u>
Н	H -NCH2CO2H	NO ₂	
NH ₂	Me	Н	
NH2	NH ₂	NO_2	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO_2	
H	NH2	NH2	
Н	H -NCH2CO2Et	NO ₂	
H	H -NCH2CO2Et	NH ₂	Me Me
В	H -NCH2CO2H	NO ₂	M.B. AJB
NH ₂	Me	Ħ	
NH2	NH ₂	NO_2	
NH ₂	NH2	NH ₂	
Н	NH ₂	NO ₂	
Н	NH ₂	NH2	
H	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NO ₂	Me N CO ₂ H
H	H -NCH2CO2Et	NH2	Me CU2n
H	Н -NCH ₂ CO ₂ H	NO ₂	
NH ₂	Me	Н	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
			【主101】

[0149]

【表101】

	表	— 6	(つづき)
RI	A	В	R2
H	NH2	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	H -NCH2CO2Et	NO ₂	
H	H -NCH2CO2Et	NH ₂	Me CO ₂ H
Н	H -NCH2CO2H	NO ₂	(<u>O</u>
NH ₂	Me	Н	
NH ₂	NH2	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
Н	NH ₂	NO ₂	
Н	NH2	NH ₂	
Н	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NO ₂	CO₂H
Н	H -NCH ₂ CO ₂ Bt	NH ₂	Me VOO2"
NH2	Me	H	
NH2	NH ₂	NO ₂	
NH2	NH ₂	NH ₂	
Н	H -NCH2CO2H	NO ₂	

【0150】 【表102】

表	_	7	
	\mathbb{R}^1		
	芫.	,	
1		Ý	
Ŋ´	Y	1117	. ъ 9
X 11	N		R2
λ	712		

R ¹	X 11	X 12	R ²
Н	Н	Н	Bt I
Н	Me	Me	
Н	£t	Bt	, N, CO-4
Н	n _{Pr}	n _{Pr}	Me CO ₂ H
Н	Н	Me	
Н	Me	Н]
NH ₂	Me	Мe	
Н	Н	Н	
Н	Мe	Me	000.11
Н	Et	Bt	Me CG2H
Н	nPr	n _{Pr}	
H	Н	Me] \rightarrow c1
Н	Ме	Н	ČI
NH ₂	Me	Me	
Н	Н	Н	
Н	Me	Me	
Н	Et	Вt	$N \longrightarrow CO_2H$
H	npr	n _{Pr}	Me
Н	Н	Ме	
Н	Мe	Н	
NH ₂	Me	Ме	

【0151】 【表103】

	ā	隻 - 7	(つづき)
R 1	X 11	X 12	R 2
H	Н	Н	
H	Ме	· Me	
Н	Bt	Bt	D.
H	n Pr	ⁿ Pr	Et N CO ₂ H
H	Н	Me	Me F
H	Мe	H	Ó,
NH2	Me	Me	·
NHMe	Ме	Me	
OMe	Me	Me	
F	Me	Me	
Н	Н	H	
H	Me	Me	u
H	Et	Bt	H N
H	ⁿ Pr	n _{Pr}	\bigcirc
Н	Н	Me	
Н	Ме	Н	
NH2	Ме	Me	
H	Н	Н	
Н	Мe	Me	
H.	Et	Bt	
H	ⁿ Pr	npr	H
Н	Н	Me	Me Me
Н	Ме	H	
NH ₂	Ме	Me	

【0152】 【表104】

表 - 7 (つづき)

	4	衣 一 !	(つつさ)
R I	X 11	X 12	R 2
H	Н	Н	
Н	Me	Me	
Н	Et	Et	CO ₂ H
H	nPr	n _{Pr}	нб
H	H	Me	
Н	Me	В	
NH ₂	Me	Me	
H	Н	Н	
H	Me	Мe	
H	Et	Et	
Н	ⁿ Pr	ⁿ Pr	N 00 II
Н	Н	Me	N CO ₂ H
Н	Me	Н	\bigcirc
NH ₂	Мe	Mie	
NHMe	Me	Me	
OMe	Me	Me	
F.	Me	Me	
H	н	Н	
Н	Me	Me	
H	Et	Bt	NEt ₂
H	n _{Pr}	n Pr	Me
Н	Н	Me	0
Н	Me	Н	Ť
NH ₂	Me	Me	

【0153】 【表105】

	į	麦 - 7	(つづき)
R i	X 11	X 12	R 2
Н	H	H	
Н	Me	Me	0 00 11
H	Bt	Bt	Me CO ₂ H
Н	a _{Pr}	ⁿ Pr	Me T
Н	Н	Me	
H	Мe	H	·
NH ₂	Мe	Me	
Н	Н	Н	
Н	Me	Me	0 00 11
Н	Et	Et	Me CO ₂ H
Н	n _{Pr}	ⁿ Pr	Me d
Н	H	Me	Y
H	Me	H	F
NH ₂	Me	Me	
H	Н .	H	W-A-
Н	Me	Me	
Н	Bt	Bt	
H	n _{Pr}	n _{Pr}	\sim N \sim CO ₂ H
Н	Н	Me	Me CO ₂ H
Н	Me	Н	
NH ₂	Me	Me	Ť
NHMe	Me	Мe	
OMe	Me	Me	
F	Мe	Me	

	į	表 - 7	(つづき)
R1	X 11	X 12	R 2
Н	Н	Н	
Н	Мe	Me	Bt I
Н	Et	Et	N N
Н	n _{Pr}	npr	Me CO ₂ H
Н	Н	Me	
Н	Me	Н	Ť
NH ₂	Me	Me	
Н	Н	Н	1
Н	Me	Ме	Bt
Н	Et	Bt	N ~ no H-
Н	npr	n _{Pr}	Me CO ₂ Me
Н	Н	Me	
Н	Me	Н	, v
NH ₂	Me	Me	
Н	Н	Н	
Н	Ме	Ме	
H	Bt	Bt	$N \longrightarrow CO_2Et$
H	ⁿ Pr	n _{Pr}	Me
H	Н	Me	
Н	Ме	Н	× ×
NH ₂	Me	Ме	

【0155】 【表107】

	ā	長 - 7	(つづき)
R1	X 11	X 12	R 2
H	Н	Н	
Н	Ne	Me	
Н	Bt	Bt	N CO II
H	n _{Pr}	npr	N CO₂H
H	H	Me	me
H	Me	H	
NH2	Me	Me	F
NHMe	Me	Me	
0Me	Me	Me	
F	Me :	Me	
Н	Н	Н	
Н	Me	Me	77.4
H	Eţ	Et -	Et N
H	n _{Pr}	ⁿ Pr	CO ⁸ H
Ħ	H	Мe	9
H	Me	Н	
NH ₂	. Me	Me	
Н	H	Н	
H	Me	Мe	
H	Et	Bt	$0 \sim CO_2H$
H	n _{Pr}	n _{Pr}	Ö
H	Н	Me	
В	Me	Н	
NH ₂	Мe	Me	

【0156】 【表108】

表	 8	R1
		ИN
		X R1
		χ_2 χ_3 χ_4

R 1	X 1	Х 2	х з	X4	R ²
		0~~0H	ОМе		
		0√~0Me	OMe		
		0~~~N_0	OMe		·
		0~~N_0	OMe		
		0~~NHMe	OMe		
		0-	OMe] ,	
		0 ~ 0	CMe		
		0_OBt	OMe] ;	
		O√∕NMe 2	OMe		N CO ₂ H
H	H	O VVV Olivie	OMe	H	Me
		0 🗘	OMe		
		O~^^OMe	0~~0Me		-
		0~~1(_0	0~~N_0		
		Н	0~~N_0		
		Н	0~~0Me] ;	
		Н	0-		
		Н	0√^NMe2		
		Ħ	NO ₂		
		OMe	0~~N_0		

【0157】 【表109】

	表 ― 8 (つづき)							
R1	Х1	χ2	Х3	X 4	R2			
		H0~~0	OMe					
		0√_OMe	OMe					
		0~~~0	OMe	1				
		0~~0	OMe					
		O~~NHMe	OMe					
		0	OMe	1				
		0 < 0	OMe					
		O_OEt	OMe		Et .			
		0√NMe₂	OMe		N CO ₂ H			
H	H	O√√ OMe	OMe	H	Me CO2n			
		0	OMe					
		0 ~~~ 0 Me	0∕∕OMe					
		0~~N_0	0~~N_0					
		. н	0~~\n_0					
		Н	0√∕OMe					
		H	0					
		H	O√∕NMe2					
		H	NO ₂					
		OMe	0~~N_0					

【0158】 【表110】

		ā	長 - 8 (つづ	き)	
RI	Х1	X 2	Х3	X4	R ²
		O~~~OH	OMe		
		O~~OMe	ОМе		
		0~~\n_0	OMe		
		0~~N_0	OMe		
		D~~~NHMe	OMe		
		0-	OMe		
		0-(0)	OMe		
		00Bt	OMe		-
		0√NMe₂	OMe		N()
H	H	0 ~~~ Olive	OMe	H	Me CO ₂ H
		0 🗘	OMe		
		0 ~~~ OMe	O√∕OMe		, and the second
		0~~N_0	0~~N_0		
		Н	0~~N_0		
		Н	O√∕OMe		
		Н	0		
		H .	O√^NMe ₂		
		H .	NO ₂		
		OMe	0~~N_0		

【0159】 【表111】

		夢	ŧ - 8 (つづ	き)	
R ¹	χ1	х 2	X ₃	Х4	R2
		0~~0н	ОМе		
		0~~^0Me	ОМе]	
		0~~~N 0	ОМе		
		0~10	OMe		
		0~~NHMe	OMe		
		0-	OMe		
		0 < 0 >	OMe		
		0_OEt	OMe		
		0 NMe 2	OMe		N
Н	Н	0 V OMe	OMe	Н	Me CO ₂ Et
		0	OMe		
		0~~OMe	C√_OMe		
ļ		0~~N_0	0~~N_0		
		H	0~~N_0		
		Н	O√∕OMe		
		H	0-		
		Н	O√NMe₂		
		Н	NO ₂		
		OMe	0~~N_0		

【0160】 【表112】

		ā	麦 - 8 (つづ	き)	
R1	χ1	Х 3	Х3	X4	R ²
		0~~0H	OMe		
		0~~OMe	OMe		
		0~~N_0	OMe		
		0~\v_0	ОМе		
		O ✓ NHMe	OMe		
		0-	OMe	1	
		0-(0)	OMe] :	
		OOBt	OMe		D+
		O√NMe₂	OMe		Bt N CO ₂ Me
H	Н	0√∕√ OMe	OMe	H	Me Congres
		0 🗘	OMe		
		0 ~~~O Me	O√∕-OMe		-
		0~~N_0	0~~N_0		
		H	0~~N_0		
		H	O√∕~OMe		
		Н	0		
		H	O√^NMe ₂		
		H	NO ₂		. '
		OMe	0~~10		

【0161】 【表113】

	表 ― 8 (つづき)						
R1	χ1	Х 2	Х3	Х4	R ²		
		HO~~0	OMe				
		0~~~OMe	OMe	1			
		0~~\0	ОМе				
		0~~10	OMe				
		O~~NHMe	ОМе]			
		0	ОМе]			
		0 - (0)	OMe				
		O_OEt	OMe		_		
		0√NMe₂	OMe		$N \rightarrow CO_2Et$		
H	H	0 ~~~ OMe	OMe	H	Me		
		0 🗘	OMe				
		0 ~~~0 Me	0∕∕^OMe				
		0~~N_0	0~~N_0				
		Н	0~~v_0				
		H	O√^OMe				
		Н	0-				
		Н	0√^NMe₂				
		H	NO ₂				
		OMe	0~~N_0				

【0162】 【表114】

	表 - 8 (つづき)							
\mathbb{R}^1	χ1	х 2	. Хз	X 4	R ²			
		Н	Н					
		OMe	ОМе					
		OBt	OBt		· ·			
		-OCE	l ₂ 0-					
		Н	NMe ₂					
		0 ~~~0 Me	ОМе		N_/			
		0~~~10	OMe		Ş CO2H			
		Н	0√_OMe		rnāu			
		0-	ОМе					
17	11	OMe	O√∕OMe					
H	H	н	H	H				
		OMe	\$MO					
		OEt	OBt					
		-осн	l ₂ 0-					
		Н	NMe ₂					
		0 \OM e	OMe		HO ₂ C N			
		0~~N_0	OMe					
		H .	0√^OMe					
		0-	OMe					
		OMe	0 \^ 0 Me					

【0163】 【表115】

		ā	長 - 8 (つっ	づき)	
R1	χ1	х 2	Х3	X4	R ²
		Н	. Н		
		CMe	OMe		
		CEt	OBt		
		-OCH	20-		\bigcirc
		Н	NMe ₂		Ÿ
		0~~OMe	OMe		HO ₂ C N
		0~~N_0	OMe		HU2C -
		Н	O√^DMe		
		0-	OMe		
H		OMe	0~^0Me	H	
n	H	Н	H	п	
		OMe	OMe		<u></u>
		OEt	OBt		
		-осн	20-		
		H	NMe ₂		uo. c (N)
		O ~~ OMe	OMe		HO ₂ C N
		0~~N_0	DMe		
		Н	O√∕~OMe		
		0-	DMe		
		OMe	0√∕~OMe		

【0164】 【表116】

		<u>ā</u>	長 - 8 (つ-	づき)		
R1	X1	X 2	Х3	Х4	R ²	
		Н	Н			
		OMe	ÐМе			
		0Et	DEt			
		-осн	20-			
		H	NMe ₂			
		0~~OMe	DMe		N OD E4	
		0~~~N_0	OMe		CO ₂ Et	
		H	0~_^_OMe			
	Н	0	OMe			
		ОМе	0~~ OMe	- H		
H		Н	Н	n l		
		ОМе	QMe			
		OEt	OEt		^	
		-осн	₂ 0-			
		Н	NMe ₂			
		0 ∼ OMe	OMe		VO II	
		0~~~N_0	OMe		CO ₂ H	
		H	0~~OMe			
		0-	OMe			
		OMe	O√∕OMe			

【0165】 【表117】

		ā	を - 8 (つ	づき)	
R1	Х1	χ2	Χ3	X4	R ²
		н	H		
		OMe	OMe		
		OEt	OBt		
		-OCH	20-		
		Н	NMe ₂		
		0~OMe	OMe		` <u>,</u>
		0~~\n_0	OMe		CO ₂ Et
		Н	0~~0Me		
		0	OMe	\neg	
.,		ОМе	O√^OMe]	
H	H	Н	Н	7	
		OMe	OMe		
		OEt	OEt		^
		-осн	20-		0
		Н	NMe ₂		
		O~~OMe	OMe		` _N _//
		0~~~N_0	OMe		CO₂H
		H	0~~^ 0Me		
		0-🔷	OMe		
		OMe	0~~0Me		

【0166】 【表118】

		ā	長 - 8 (つ	づき)	
R ¹	Х1	X 2	Х3	X4	R ²
		Н	Н		•
		OMe	ОМе		
		OBt	OBt		
		-OCE	₂ 0-		
		Н	NMe ₂		110
		0~~0Me	OMe		HO ₂ C N Me
		0~~\n_0	ОМе		
		Н	O√∕ DMe		
		0-	ОМе		
H		OMe	O√^OMe	Н	
'n	H	Н	Н		
		OMe	OMe		F L
		OEt	OEt		
		-осн	2 ⁰⁻		
		H	NMe ₂		
		0 ~~~OM e	OMe		N.
		0~~N_0	OMe		°CO₂H
		Н	0 ~ OMe		
		0-	OMe		
		ОМе	0 ~~ OMe		

【0167】 【表119】

		ā	長 - 8 (つ	づき)		
R1	χi	Х ²	Хз	Х4	R ²	
		Н	H			
		OMe	OMe			
		OBt	0E t			
i		-OCH	20-		N CO ₂ H	
		H	NMe ₂		Me	
		O OMe	OMe			
		0~~\n_0	0Me		OH	
	,,	H	O √ CMe			
		0	ОМе			
17		CMe	O~~OMe	77		
H	H	Н	Н	H		
		OMe	ОМе		D.	
		OBt	OBt			
		-осн	₂ 0-		Et N	
		H	NMe ₂		. С0∘Н	
		0 ~~~ 0Me	OMe		Me	
		0~~N_0	OMe		\forall	
		H	0~~0Me		ÖН	
		0	DMe			
		OMe	O√∕OMe			

【0168】 【表120】

			表 - 8 (つ	づき)	
R1	χl	X 2	ХЗ	X4	R ²
	}	H	Н		
İ		OMe	OMe		
		DEt	OEt		
		-00	H ₂ 0-		H H CO ₂ H
		Н	NMe ₂		> ~ ~
		O~~~OMe	OMe		Me
		0~~~N_0	ONe		
	Н	Н	0~~OMe		
		0-	OMe		
H		OMe	0~~OMe		
п	n	Н	Н	Н	
		OMe	OMe		00 V
		OEt	OBt		
		-OCH	l ₂ 0-		Me H CO ₂ H
		Н	NMe ₂		Me
		0~~0Me	OMe		ine
		0~~N_0	OMe		
		H	0 ~~ OMe		
	Ī	0-	OMe		
		OMe	0~~^0Me		

【0169】 【表121】

		ā	長 — 8 (つつ	づき)			
RI	Х1	Х 2	Х3	X4	R ²		
		Н	H				
		OMe	OMe				
		OEt	OBt		CD II		
		-осн	20-		Bt H CO ₂ H		
		Н	NMe ₂		Me		
		0~~0Me	OMe		ine .		
		0~~N_0	OMe		\bigcirc		
		н	O~~OMe				
		0-	OMe				
71		OMe	O√∕OMe] H			
H	H	Н	Н	n l			
		OMe	QMe				
		OEt	OBt		CO. No		
		-осн	₂ 0-		H H CO ₂ Me		
		H	NMe ₂		Me		
		0 VOMe	OMe		Inte		
		0~~N_0	OMe				
		H .	0~_^0Me				
		0-	ÐMe				
		OMe	O~~OMe				

【0170】 【表122】

			表 - 8 (つ	づき)			
R 1	X1	Х 2	Хз	X4	R 2		
		Н	Н				
		OMe	OMe				
		Oßt	OEt		70.4		
		-0C1	I ₂ 0-		Me H CO ₂ Me		
		Н	NMe ₂		Me		
		O VV OMe	OMe		Me		
			OMe				
		H	0√∕0Me				
	Н	0-	OMe				
H		OMe	O√∕OMe	Н			
111	11	Н	H	n			
		OMe	OMe				
		OBt	OEt		00 M-		
		-OCH	20-		Et H CO ₂ Me		
		H	NMe ₂		Me		
		O~~~OMe	ОМе		Me		
		0~~10	OMe				
		H	0√∕ 0Me				
		0-	OMe				
		OMe	O~~OMe				

【0171】 【表123】

		ā	長 - 8 (つつ	づき)	
R1	χı	X 2	Х3	X4	R ²
		Н	Н		
		CMe	OMe		
		OBt	0E t		
		-осн	20-		H N.
		Н	NMe ₂		\sim \sim \sim
		O O Me	OMe		Me CO ₂ Me
		0~~\n_0	OMe		
		Н	0√^0Me		
		0	OMe		
H	.,	OMe	0 √ ^OMe		
п	Н	H	Н	_ n [
		OMe	OMe		
		OBt	OEt		11
		-осн	₂ 0-		₩ N V
		H	NMe ₂		Me H CO ₂ H
		0 ~~~ OM ie	OMe		
		0~~\n_0	ОМе		Ť
		Н .	0 √∕∩0Me		
		0-	OMe		
		OMe	0 ~~ OMe		

【0172】 【表124】

				づき)			
R ¹	X 1	X 2	Х3	X4	R ²		
		H	H				
		OMe	OMe				
		0Et	OEt				
		-0 c	H ₂ 0-		<u>Me</u>		
		H	NMe ₂		N H as y		
		O~~OMe	OMe		Me CO ₂ Me		
		0~~~N_0	OMe		9		
ŀ		Н	0~~0Me				
		0-	OMe				
н	,,	0Me	0~~OMe	7			
п	H	Н	H	- H			
		OMe	OMe				
		OEt	CEt				
	Ī	-OCH	I ₂ 0-		Me N		
		H	NMe ₂		Me H CO₂H		
		0 ~~ 0 Me	OMe		\bigcirc		
		0~~N_0	OMe		~		
		Н	O~~OMe	7			
	-	0-	OMe				
		ONe	0~~~ OMe				

【0173】 【表125】

			長 - 8 (つ~	づき)			
R1	<u>x</u> 1	Х2	Х3	X4	R ²		
		Н	. Н				
		OMe	OMe				
		OBt	0Et				
		-OCH	20-		Et N		
		Н	NMe ₂		×~~~		
		O~~~OMe	OMe		Me CO ₂ Me		
ĺ		0~~N_0	QMe ·				
		H	O ~~ OMe				
		0	OMe				
H		OMe	O√∕OMe	H			
n	H	н	H				
		OMe	OMe				
		0Et	OBt		D.		
		-осн	20-		Bt N		
		H	NMe ₂		Me H CO ₂ H		
		0 ~~ 0Me	OMe				
		$0 \sim N = 0$	OMe				
		Н	0~~~0Me				
		0-	OMe				
		ОМе	0~~OMe				

【0174】 【表126】

		ā	長 - 8 (つ	づき)		
R ¹	X1	Х 2	Х3	X4	R2	
		н	Н			
		ОМе	OMe			
		OEt	OBt			
		-OCH	20-		Me N	
		H	NMe ₂		\times	
		0 ~~ OMe	OMe		N	
		0~~N_0	OMe		~CO ₂ H	
	8	Н	0~~0Me			
		0-	CMe			
,,		OMe	O√^OMe	7		
Н		Н	H	Н		
		OMe	OMe			
		0Et	ÓEt			
		-осн	20-		Et N. ^	
		Н	NMe ₂		\times	
		O√∕OMe	OMe		l (^N)	
		$0 \sim N $	OMe		CO ₂ H	
		H	O√^OMe			
		0 🔷	OMe			
		OMe	0~^0Me			

【0175】 【表127】

			表 - 8 (つ	づき)			
R1	X1	X 2	Хз	Х4	R ²		
	1	H	H				
		OMe	OMe				
		OBt	0Et				
	1	-0c	H ₂ O-				
		Н	NMe ₂		N CO ₂ H		
		0~~OMe	OMe				
		0 \sim \sim N \bigcirc 0	OMe				
		Н	O ~ OMe				
f		0-	OMe				
н	н	OMe O ON		_			
"	n [H	Н	- Н ├-			
	Ī	OMe	OMe				
		0Et	OEt	_			
	ŗ	-ОСН	20-				
		Н	NMe ₂		N CO ₂ H		
		0~~OMe	Oile		Me Me		
		0~~\n(_0	OMe	1	0		
		Н .	0~~0Me	7			
		0-0	OMe	1			
		OMe	0√^OMe				

【0176】 【表128】

			表 - 8 (つ・	づき)	•		
R I	X1	X 2	<u>x</u> 8	X4	R2		
		8	Н				
		OMe OMe					
		OBt	0Et				
		-0CI	I ₂ 0-		Me N		
		Н	NMe ₂		\times		
		0 ~ ^ OMe	OMe		(N)		
		0~~\n_0	Оме		CO ₂		
		Н	O√∕OMe				
		0-	OMe				
11	,,	OMe	0 ~~ OMe				
Н	Н	H	H	H			
		OMe	OMe		Me N CO ₂		
		OEt	0Et				
	ĺ	-0CH	20-				
		Н	NMe ₂				
		0~~0Me	OMe				
		0~~N_0	OMe				
		H	0~~0Me				
		0-()	OMe				
		OMe	0~~0Me				

【0177】 【表129】

R I	χı	Х 2	Х3	X4	R2		
		Н	Н				
	Н	OMe	OMe				
		OEt	OBt				
		-осн	[₂ 0-		H N		
		Н	NMe ₂				
		0√∕~OMe	OMe				
		$0 \sim N = 0$	OMe				
		H	0√∕OMe				
		0	OMe				
Н		OMe .	0~~0Me	_ н			
11		H	H	"			
		0Me	OMe				
		OEt	OEt OEt		Et N		
Ì		-OCH	-OCH ₂ O-				
ĺ		H	NMe ₂				
		0~~^0Me	OMe				
		0~~~N_0 OMe					
		H	0~~0Me				
		0	OMe				
		OMe	0~^^OMe				

【0178】本発明化合物の製造法

1) 上記一般式 (I) で表される化合物のうち、 R^1 が 水素原子;塩素原子、臭素原子;フェニル基で置換され ていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基;無置換のアミノ 基;ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を

表す化合物の製造法

例えばScheme 1の様なルートで製造できる。

[0179]

【化41】

Scheme 1

【0180】(式中、LGは塩素原子、パラトルエンスルホニル基等の脱離基を表し、 R^{1a} は既に定義した R^{1} のうち、水素原子、塩素原子、臭素原子、アミノ基、フェニル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を表す。A、B及び R^2 は既に定義した通り。Meはリチウム、ハロゲン化マグネシウム、トリアルキルスズ等の

金属原子団を表す)

すなわち、化合物IIと化合物III をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒中、あるいはそれらの混合溶媒中、1~10当量のトリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン等の塩基、0.001~

0. 5当量のPd(PPh₃)₄、PdCl₂(PPh₃)₂等のパラジウム錯体、0.001~0.5当量のCuI、CuCl等の銅(I)化合物の存在下、あるいは非存在下、+20℃~+200℃で5分間~48時間反応させることにより化合物 Iを製造することができる。この際、化合物IIIの代わりに、化合物IIIをテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒中でブチルリチウム、臭化エチルマグネシウム等の有機金属化合物を作用させて調整できるアセチリドIII′(Met=リ

チウム、ハロゲン化マグネシウム)やさらにこれを塩化トリアルキルスズ化合物やトリアルコキシホウ素化合物と作用させて調整できるIII ' $\{Met=SnR_3, B(OR)_2\}$ $\{Ri低級アルキル基、または水素原子を表す)を用いる事もできる。化合物<math>II$ はその構造に応じ、次のようにして製造できる(Scheme 2-4)。

【0181】 【化42】

Scheme 2

【0182】(式中、 R^{16} は水素原子、フェニル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基、アミノ基、ヒドロキシル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を表し、 R^{16} は、水素原子、フェニル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルカノイル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾイル基を表し、R' はヒドロキシル基または低級アルコキシ基を表し、R'' はCNまたはCONH。を表す)

a) 化合物IIが2環性縮合環(プテリジン環を除く、即ち、A、Bが一緒になって環を形成するが

【0183】 【化43】

【0184】以外を表す場合)を表す場合

化合物IIは対応する前駆体IVをベンゼン、トルエン等の 炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素中、ジメチルホルムアミド等の適当な 溶媒中、または無溶媒で1~10当量のジエチルアニリン、ピリジン等の塩基存在下または非存在下、オキシ塩 化リン、五塩化リン、塩化チオニル、オキシ臭化リン等、またはそれらの適当な混合物と+20℃~+200℃の温度で5分間~48時間反応させる方法で製造することができる {II(R la=C1、Br)の場合はIV(R lb=OH)を用いる}。化合物IIの内、LGがパラトルエンスルホニル基、メタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基を表す化合物が必要な場合は対応するIVをテトラヒドロフラン、トルエン、ジメチルホルムアミド等の適当な溶媒中、ピリジン等の塩基存在下、塩化パラトルエンスルホニル、塩化メタンスルホニル、無水トリフルオロメタンスルホン酸等をそれぞれ作用させることによって製造できる。

(R=低級アルキル) またはオルトエステル $\{R^{1b}-$ C(OR')。 (R'=低級アルキル基) と適当な溶 媒中、もしくは反応剤を溶媒兼用として用い、+20℃ ~+250℃の温度で5分間~48時間反応させる方法 で製造できる。さらに対応するアミノニトリルVI(R" =CN)を水酸化ナトリウム水溶液等のアルカリ存在 下、0.1~5当量の過酸化水素を+20℃~+250 ℃の温度で5分間~48時間反応させる方法で化合物IV が製造できる。またアミノニトリルVI(R1c=H)とギ 酸と例えば無水酢酸の様な適当な酸無水物より調整でき る混合酸無水物を+50℃~+200℃の温度で5分間 ~48時間反応させる方法でもIV(R^{1b}=H)を製造で きる。化合物IVのうちR1bがアミノ基を表す化合物の場 合はエステル体 (V; R' = 低級アルコキシ基) をメタ ノール、エタノール等適当な溶媒中、0.5~100当 量のシアナミド (H₂ NCN) を+20℃~+150℃ の温度で5分間~48時間反応させる方法で製造でき る。また、化合物IVのうちR^{1b}がアミノ基、またはヒド ロキシル基を表す化合物の場合はscheme2 に示 す様に、V(R'=OH)をベンゼン、ジクロロメタ ン、水等の適当な溶媒中、水酸化ナトリウム水溶液、ト リエチルアミン等の塩基存在下ホスゲン、トリホスゲン を反応させ、V′とした後、尿素およびグアニジン塩を それぞれ作用させることでも製造できる。

【0.1.8.6】 b)化合物IIがピリミジン単環を表す場合 {即ち、化合物IIでA、Bが一(CH_2) $_n$ · NR^3 R^4 (式中、n'、 R^3 および R^4 は既に定義した通り)、またはニトロ基で表される場合}

化合物IIは化合物VII を水、メタノール、トルエン、ジェチルエーテル等の適当な溶媒中、 $0.1 \sim 10$ 当量の $H(CH_2)_{n'}NR^3R^4$ (式中、n'、 R^3 および R^4 は既に定義した通り)と0 C $\sim +150$ C C の温度で5分間 ~ 48 時間反応させる方法や、ここで得られる化合物VIII($A=-(CH_2)_{n'}NR^3R^4$)を水、メタノール、トルエン、ジメチルホルムアミド等の適当な溶媒中、亜鉛、鉄等の還元剤を用い、+20 C $\sim +200$ C の温度で5分間 ~ 48 時間反応させる方法でも製造できる。必要に応じ、化合物VIIIは化合物IXを濃硫酸と発煙硝酸を用いるニトロ化で製造する事ができる(Scheme 3)。

[0187]

【化44】

【0188】(式中、R^{1a}及び操は前記と同義を表す) c)化合物IIがプテリジン環、即ちA、Bが一緒になっ て環を形成し、

[0189]

【化45】

$$X^{11}$$
 X^{12}

【0190】を表す場合(Scheme4)

上記b)で製造できる化合物II(A=B=NH₂)をメ タノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ベンゼ ン、トルエン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミ ド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒中、あ るいはそれらの混合溶媒中、プテリジン環の場合は0. 5~10当量のX¹¹COCOX¹² (式中、X¹¹、X¹²は 既に定義した通り)) を、+20 \mathbb{C} \sim +20 \mathbb{C} の温度 で5分間~48時間反応させる方法で製造できる。同様 にプリン環の場合は上記a)の方法の他、化合物II(A $=B=NH_2$) $\&X^{13}CO_2$ $H \pm \hbar \&X^{13}C$ (OR') $_3$ (X^{13} 、R' は既に定義した通り)を上記溶媒中、ま たは反応剤を溶媒兼用として用い、+20℃~+200 ℃の温度で5分間~48時間反応させる方法によっても 製造できる。さらにプリン環のアルキル化が必要な場合 は、例えばジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン 等の適当な溶媒中、水素化ナトリウム、ナトリウムメト キシド、炭酸カリウム等の塩基存在下、 X^{14} - h a l (X14は既に定義した通り、halはヨウ素、臭素等の

間~48時間反応作用させる方法で製造できる。

[0191]

【化46】

Scheme 4

【0192】 (式中、R^{1a}、X¹¹、X¹²、X^{xxx} X¹⁴X¹⁴ R' は前記と同義を表し、halはハロゲン原子を表す)

〔化合物III の製造法〕

a) 対応するアルコールを酸化して製造できるアルデヒドにジクロロメタン、四塩化炭素等適当な溶媒中、例えばそれぞれ $0.1\sim10$ 当量の四臭化炭素およびトリフェニルホスフィンを $-20\sim+50$ ℃で5分間 ~48 時間反応させる方法や、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の溶媒あるいはそれらの混合溶媒中、例えば(EtO)₂P(O)CCl₃とn-BuLiを-150℃ $\sim+50$ ℃で5分間 ~48 時間反応させて調製でき

るwittii皮応剤を-150 -

【0193】 【化47】

$$R^2$$
 OH \longrightarrow R^2 CHO \longrightarrow R^2 X^{18} \longrightarrow H R^2

【0194】 (式中、 X^{18} 、 X^{19} は同時に臭素原子を表すか、または、一方が塩素原子を表し、一方が水素原子を表し、 R^2 は前記と同義を表す)

b) R⁵ が特に、アミノ基、アニリノ基、フェノキシ 基、アルコキシ基、アルカノイルオキシ基(いずれも置 換されていてもよい)を表す場合。

上記a)の方法の他にもscheme6に示す方法でも製造できる。すなわち対応するケトンにエチニルマグネシウムハライド、リチウムトリメチルシリルアセチリド、あるいはこれらを $CeCl_3$ と反応させて調製できるエチニルセリウム化合物等のエチニル化剤をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエン、ヘキサン等の溶媒あるいはそれらの混合溶媒中、-100 \mathbb{C} $\sim+100$ \mathbb{C} で5分間~48時間反応させることにより製造できるアルコール体IIIaを酸無水物、酸クロリド等のアシル化剤をジクロロメタン、トルエン、アセトニトリル等の適当な溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基存在下もしくはこれら塩基を溶媒兼用で用い0 \mathbb{C} $\sim+150$ \mathbb{C} で5分間~48時間反応させることによりIIIb(X^{20} =アルカノイルオキシ基を表す、 \mathbb{R}^{18} は水素原子

またはトリアルキルシリル基を表す)を製造できる。またケトンにエチニル化剤を反応させ、系中に発生するアルコキシドを酸無水物、酸クロリド等のアシル化剤で直接補足する方法によってもIIIb(X^{20} 、 R^{18} は既に定義した通り)を製造できる。IIIbのうち R^{18} がトリメチルシリル等のシリル基を表す化合物に塩酸等の酸やテトラブチルアンモニウムフロリド、フッ化セシウム等の脱シリル化剤を水、メタノール、テトラヒドロフラン等適当な溶媒中、0 \mathbb{C} \mathbb{C}

[0196]

【化48】

Scheme 6

O

R¹⁸

$$R^3$$
 R^4
 R^{18}
 【0197】(式中、 R^{18} は水素原子、トリアルキルシリル等を表し、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X^{20} は前記と同義を表す)

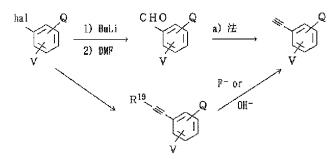
c) R² が置換フェニル基を表す場合(s c h e m e 7)

上記 a) の方法の他、対応するハロベンゼンを例えばn -BuLi, Mg 等を作用させ調製できるアリールリチウムやアリールマグネシウムハライドの有機金属化合物に例えばN, N' -ジメチルホルムアミド等を反応させる方法でアルデヒドXが製造でき、Xを上記 a) の方法

に準じることによりIII を製造できる。また例えば、ハロベンゼンとトリメチルシリルアセチレン、3ーメチルー1ーブチンー3ーオールもしくはそれらの金属アセチリドをPd、Cu等の金属触媒存在下カップリング反応を行い、脱シリル化の条件、もしくはブタノール等適当な溶媒中、水酸化カリウム等の塩基を50℃~+200℃で5分間~48時間反応させ、末端アセチレンを精製させる方法でもIII を製造できる。

【0198】 【化49】

Scheme 7



Me (式中、R¹⁸はトリメチルシリル基、<mark>◆ ↓</mark> OHを表し、hal、Q、Vは前記 Me

と同義を表す〉

【0199】2)上記一般式(I)で表される化合物のうち、 R^1 がフッ素原子、ヨウ素原子;ヒドロキシル基;無置換のフェニル基; $C_1 \sim C_5$ のアルキルもしくは $C_1 \sim C_5$ のアルカノイル基で置換されたアミノ基;カルボキシル基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基を表す化合物の製造法

a) R^1 がヒドロキシル基;無置換のフェニル基; C_1 $\sim C_5$ のアルキル基で置換されたアミノ基;または無置換の C_1 $\sim C_5$ アルコキシ基を表す場合

【0200】上記製造法1)で製造できる化合物 I(R 1a =C1またはBr)を水、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド等の極性溶媒中、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒中、トリエチルアミン、ジアザビシクロウンデセン等の含窒素塩基、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の塩基存在下あるいは非存在下、水または C 1、 C 5。のアルコール、あるいはこれの金属塩、または対応する HN 8 R Ie 8 (式中、 Ie 8 R If 1 は水素原子、フェニル基、または C 1 ~ C 5 のアルキル基を表す)を 0 2 ~ C 4 8 時間反応

させる方法で製造できる。この際、例えば $\mathbf{n}-\mathbf{B}\mathbf{u}_4\mathbf{N}^+$ $\mathbf{B}\mathbf{r}^-$ 等の相関移動触媒を共存させてもよい。また、ここでアンモニア水を反応させれば、化合物 \mathbf{I} ($\mathbf{R}^{1a}=\mathbf{N}\mathbf{H}_a$) も製造できる。

【0201】b) R^1 が $C_1 \sim C_5$ のアルカノイル基で置換されたアミノ基の場合

上記製造法 1)もしくは 2) - a)で製造できる化合物 I($R^{1a}=NH_2$)を水、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等の極性溶媒中、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒中、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン等の含窒素塩基、あるいは水酸化ナトリウム等の塩基存在下、対応する酸無水物($R^{1g}CO$) $_2$ O、もしくは酸クロリド($R^{1g}CO$ 1)(いずれも式中、 $R^{1g}CO$ 1)(いずれも式中、 $R^{1g}CO$ 1)を0~~+ 1500の温度で 5分間~ 4 8 時間反応させる方法で製造できる。

【0202】c) R¹ がフッ素原子、ヨウ素原子を表す 場合

上記製造法 1)で製造できる化合物 I($R^{1a}=C1$ または Br)をジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシ

ド等の極性溶媒中、あるいはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒中、対応するフッ化カリ、フッ化ナトリウム等のフッソ化剤、またはヨウ化カリ等のヨウ素化剤を 0° ~ $+150^{\circ}$ 0の温度で5分間~48時間反応させる方法で製造できる。また化合物 $I(R^{1a}=NH_2)$ を水、エタノール等の極性溶媒中、または無溶媒で亜硝酸ナトリウム/塩酸もしくは酢酸等のジアゾ化反応の条件下、ヨウ化カリウム等のヨウ素化剤を作用させることにより、化合物 $I(R^{1a}=I)$ を、ホウフッ化水素酸(HB F_4)水溶液を作用させる事により、化合物 $I(R^{1a}=F)$ が製造できる。後者の場合、亜硝酸ナトリウム/HBF4 水溶液を用いてもよい。

【0203】d) R^1 がカルボキシル基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基を表す場合

【0204】3)上記一般式(I)で表される化合物の うち分子内にエステル、アミド、スルホンアミド等を有 する化合物の製造法

上記製造法1)で示したようにIII (もしくはIII /)がエステル、アミド、スルホンアミド等を有したものでカップリング反応を行う方法のほか、例えば対応するアルコール、カルボン酸、アミンを有するIII を製造法1)の方法に従いカップリングの後、エステル化、アミド化等を行うことにより目的物を製造することもでき

【0205】本発明のエチニルピリミジン誘導体は、チロシンキナーゼ阻害活性及び癌細胞増殖抑制作用を有し、制癌剤、免疫抑制剤、血小板凝集阻害剤、動脈硬化治療薬、抗炎症剤または癌細胞増殖抑制薬として使用することが可能である。上記一般式(I)で示される本発明化合物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量は、年令、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なる。通常、成人一人あたり、一回につき、1mgから1.0gの範囲で、一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、一回につき1

mgから5gの範囲で、一日一回から数回非経口投与されるか、または、一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

【0206】本発明化合物を投与する際には、経口投与 のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成 物、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として 用いられる。経口投与のための固体組成物には、錠剤、 丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセ ル剤にはハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれ る。このような固体組成物においては、ひとつまたはそ れ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈 剤、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒ ドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デン プン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マ グネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不 活性な希釈剤以外の添加物、例えばステアリン酸マグネ シウムのような潤滑剤、繊維素グルコール酸カルシウム のような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタ ミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有 していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼ ラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプ ロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるい は腸溶性物質のフィルムで被膜してもよいし、また2以 上の層で被膜してもよい。さらにゼラチンのような吸収 されうる物質のカプセルも包含される。

【0207】経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される溶液剤、乳濁剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤(精製水、エタノール)を含んでいてもよい。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸を含有してもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2868691号および同第3095355号明細書に詳しく記載されている。

【0208】本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば、注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、エタノール、ポリソルベート80等がある。このような組成物

は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤 (例えば、ラクトース)、溶解補助剤(例えば、グルタ ミン酸、アスパラギン酸)のような補助剤を含んでもよ い。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾 過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。こ れらはまた無菌の固体組成物を製造し、例えば凍結乾燥 品の使用前に無菌化水または無菌の注射用溶媒に溶解し て使用することもできる。非経口投与のためのその他の 組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含 み、常法により処方される外用液剤、軟コウ、塗布剤、 坐剤、およびペッサリー等が含まれる。

[0209]

【実施例】以下、本発明につき合成例および実施例を挙 げて具体的に説明するが、その要旨を越えないかぎり以 下に限定されるものではない。なお合成例および実施例 中、反応は特に記載がないかぎり窒素雰囲気下で行なっ た。実施例、合成例中、溶媒、試薬、置換基等は次のよ

うに略記した。ジエチルエーテル(エーテル、またはE t_{o} O); $rac{T}{T}$ $rac{T}{T}$ $rac{T}{T}$ $rac{T}{T}$ $rac{T}{T}$ ン (Hexまたはヘキサン);酢酸エチル (EtOA c);ジメチルホルムアミド(DMF);ジメチルスル ホキシド (DMSO); Hexamethylphos phoramide (HMPA); Dimethyla minopyridine (DMAP); 1, 8-Di azabicyclo (5, 4, 0) undec-7ene; 1, 3-Dicyclohexylcarbo diimide (DCC); Diisobutylal uminum hydride (DIBAL); t-B utoxycarbonyl (Boc);アセチル基 (Ac) と表記した。

合成例1

[0210]

【化50】

$$\begin{array}{c|c}
 & C O_2 H & PhC(S) NH_2 \\
\hline
 & N H_2 & \end{array}$$

$$\begin{array}{c}
 & C O_2 H & PhC(S) NH_2 \\
\hline
 & N H_2 & \end{array}$$

2, 7.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J=1.2,8. 2 Hz, 1 H), 8. 58 (m, 2 H). 合成例2 アミノアセチレン3a

[0212]

【化51】

【0213】G. F. Hennionらの方法(J. A m. Chem. Soc., 1960, 82, 4908) に従い製造した。

 $3a: {}^{1}H NMR (300MHz, CDCl_{3}) \delta p$ pm: 1.08 (t, J=7.2Hz, 6H), 1.40 (s, 6H), 2.21 (s, 1H), 2.66 (q, J=7. 2 Hz, 4 H).

合成例3、4

合成例1と同様な方法でクロロキナゾリン2b、2cを 得た。

[0214]

【表130】

[0211] PhC (S) NH₂ (5.0g, 36.4 mmo1) とアントラニル酸 (5.0g、36.4mm o1)を120℃で2時間、160℃で30分間加熱撹 拌した。シクロヘキサノン(15m1)を反応混合物に 加え、130℃で5分間撹拌した。室温まで冷却後、生 成物4aを濾取した(4.0g、49%)。4aに五塩 化リン(5.3g、25.2mmol) およびオキシ塩 化リン(4.8ml、51.5mmol)を加え、13 0℃で2時間撹拌した。減圧下、過剰のオキシ塩化リン および低沸点物を除去し、残渣に氷水を少しずつ加え た。生成物をエタノール(100ml×2)で抽出し、 炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(50m1×2)で洗浄 し、エーテル抽出液を減圧下濃縮した。残渣をヘキサン (50ml) に懸濁させ、加熱しながら撹拌した(以 下、この操作を「ヘキサンで懸洗する」と記す)。懸濁 液を室温まで冷却後、沈殿物を濾取し、目的物である4 -クロロ-2-フェニルキナゾリン(2a)(3.18 g、72%) を得た。

 $2a:^{1}H$ NMR (250MHz, CDCl₃) δ pp m: 7.53 (m, 3H), 7.66 (dt, J=0.7, 7. $6 \, \text{Hz}$, $1 \, \text{H}$), 7. $9 \, 4$ (d t, J = 1.

合成例	クロロキナゾリン	出発物質	収率	¹ Н NMR(CDC1 ₃) брр м
3	MeO	MeO CO ₂ H MeO NH ₂ , S PhCNH ₂	1.3%	(300MHz) 4.06(s, 3H), 4.08(s, 3H), 7.36(s, 1H) 7.38(s, 3H), 7.49(m, 3H) 8.51(m, 2H)
4	CI N Me 2c	CO ₂ H NH ₂ . S CH ₃ CNH ₂	27%	(250MHz) 2.87(s, 3H). 7.67(m.1H), 7.90-8.05 (m, 2H), 8.23(d, J=8.1 Hz, 1H)

【0215】実施例1 エチニルキナゾリン1a

【化52】

[0216]

$$3 a \longrightarrow \begin{pmatrix} B r M g & NE t_2 \\ Me Me \end{pmatrix} \xrightarrow{2 a} NN \\ N \\ NE t_2 \\ Me Me Me$$

【0217】合成例2で製造したアミノアセチレン3a (500mg、3. 59mmol) のTHF溶液 (10 m1) に室温でEtMgBr (3.55ml、3.55 mmol、1.0M THF溶液)を加え40分間還流 し、エチニルグリニヤを調製した。一方、Pd(PPh 3)₂Cl₂(21mg, 0.03mmol) & PPh 3 (31mg、1. 2mmol)のTHF溶液(5m 1) を室温で40分間撹拌し、この溶液に2a(480 mg、2.00mmol) と上記エチニルグリニヤを室 温で加え、3時間撹拌した。反応液を冷却後、水を加え 減圧下濃縮した。残渣に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (20m1) とEtOAc(30m1) を加え、有機層 を分離した。有機層をNa。SO4上で乾燥後、減圧下 溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルカラムクロマト にて精製し、カップリング生成物1a(700mg、定 量的)を得た。

 $1 a: {}^{1}H$ NMR $(300MHz, CDC1_{3}) \delta p p$ m: 1. 19 (t, J=7. 2Hz, 6H), 1. 64 (s, 6H), 2. 88 (q, J=7. 2Hz, 4H), 7. 40-7. 60 (m, 3H), 7. 61 (m, 1H), 7. 88 (m, 1H), 8. 06 (m, 1H), 8. 27 (m, 1H), 8. 60 (m, 2H).

実施例 2

[0218]

【化53】

【0219】実施例1で得られた1a(140mg、0.4mmo1)をE t_2 O(2m1)に溶解し、氷浴上撹拌しながら4N HC1/E t OA c 溶液(0.1 m1、0.4mmo1)をゆっくり滴下した。室温まで昇温後、生成物を濾取、乾燥し、1a の塩酸塩(1a · HC1)を白色粉末結晶(70mg、46%)として得

1 a

1 a · HCl: ¹H NMR (300MHz, CDC l_3) δ p p m : 1. 66 (m, 6H), 2. 18 (m, 6H), 3. 43 (br s, 2H), 3. 66 (br s, 2H), 7. 50-7. 60 (m, 3 H), 7. 69 (m, 1H), 7. 95 (m, 1H), 8. 10-8. 25 (m, 2H), 8. 60 (m, 2 H), 12. 6 (br s, 1H); IR (KBr) ν c m⁻¹; 3449, 2986, 2415, 2236, 1613, 1562, 1534, 1487, 1022, 768, 706;

mp 165-168℃ 【0220】実施例3~6

合成例 $1 \sim 4$ で製造したクロロキナゾリン $2 \approx 2$ c と アミノアセチレン $3 \approx 3$ b (3 b の製造法は合成例 8 に記す)を用い実施例 1 、2 と同様な操作を行い目的化合物を製造した。構造、収率および物性値を次に示す。

[0221]

【表131】

実施例	化	合	物	出発物質	1 H-NMR	IR	性状及び融点	収率
3	MeO OMe	N N	NBt 2	2b. 3a ∼ ∼	(CDC1 ₃ , 300MHz) & ppm: 1.66(t, J=7, 2Hz, 6H), 2.14(s, 6H), 3.37(m, 2H), 3.67(m, 2H), 4.10(s, 3H), 4.13(s, 3H), 7.38(s.1H), 7.42(s.1H), 7.4 5-7.55(m, 3H), 8.52-8, 58(m, 2H), 12.60(br s, 1H).	1568, 1539,	白色粉末状 固体 np 185-191℃	62%
4	Me NON	HC1	NBt ₂	2c. 3a	(CDC1 ₈ , 300MHz) & ppm: 1.64(t, J=7.4Hz, 6H), 2.15(s, 6H), 2.90(s, 3H), 3.39(m, 2H), 3.64(m, 2H), 7.69(m, 1H), 7.85-8.10(m, 2H), 8.18(d, J=8.0Hz, 1H), 12.50(br s.1H).	(KBr) ν cm ⁻¹ 3426, 2988, 2403, 2238, 1611, 1547, 1484, 1389, 1329, 1240, 1159, 1015, 779.	黄色粉末結晶 mp 164-166℃ (dec)	4%

[0222]

【表132】

実施例	1 Ľ	合	物	出発物質	¹ H-NMR	I R	性状及び融点	収率
5) N HCI	NBt ₂	2a , NEt 2 Me (3b)*	(250MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.61(s, 6H), 1.69(t, J= 7.4Hz, 3H), 1.76(t, J= 7.3Hz, 3H), 2.01(s, 3H), 3.40-3.65(m, 2H), 3.64(d, J=12.5Hz, 1H), 3.97(d, J=12.5Hz, 1H), 7.36(m, 3H), 7.50-7.62(m, 6H), 7.87(d, J=8.2Hz, 1H), 7.94(m, 1H), 8.12(d, J=8.6Hz, 1H), 8.56-8.68(m, 2H), 12.65(br s, 1H).		白色粉末間体 mp 176-179℃	3%
6	Me N N	Me (C	NBt ₂	2b, 3b* ~ ~	(300MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.67(t, J=7.8Hz, 3H). 1.73(t, J=7.7Hz, 3H), 1.98(s, 3H), 2.90(s, 3H), 3.40-3.60(m, 2H), 3.63(d, J=12.5Hz, 1H), 3.80-3.95(m, 2H), 3.75(d, J=12.5Hz, 1H), 7.25-7.42(m, 3H), 7.48(m, 2H), 7.56(m, 1H), 7.80-8.05(m, 3H), 12.6(br s, 1H).		淡黄 色 粉 末 結晶	48%

*合成例8

【0223】合成例5 4-クロロキナゾリン(2d)

1)

[0224]

【化54】

4d 【0225】アントラニル酸(11.45g、83.5 mmol) およびホルムアミド(8.5ml) を135 ℃で2時間撹拌し、冷却後、沈殿物を濾取した。アセト ンで懸洗後、濾取して目的物であるキナゾリン-4-オン(4d)(4.06g、33%)を得た。

 $4 d: {}^{1}H$ NMR (DMSO-d, 250MHz) δp pm: 7. 50 (t, J=7. 5Hz, 1H), 7. 6 5 (d, J=8. 1Hz, 1H), 7. 80 (m, 1 H), 8. 09 (s, 1H), 8. 10 (d, J=8. 2Hz, 1H), 12. 25 (br s, 1H).

【0226】 【化55】

 $2\mathbf{d}$

【0227】上記キナゾリン-4-オン(4 d)(4. 15 g、2 8. 4 mm o 1)に $PC1_5$ (5. 9 g、2 8. 4 mm o 1)、 $POC1_3$ (3 0 m 1)を加え、2 時間還流した。減圧下、過剰の $POC1_3$ および低沸点物を留去後、氷浴上撹拌しながら $CHC1_3$ (5 0 m 1)および飽和N a HCO_3 水溶液(5 0 m 1)を加えた。 $CHC1_3$ 層を乾燥(N a_2 CO_3)、濃縮し、ヘキサンで懸洗後、沈殿物を濾取し、クロロキナゾリン(2 d)(4. 01 g、8 6%)を得た。2 c: 1 H 1 NMR(1 CDC 1 g、 2 3 0 0 MH z) 3 p p m: 2 7 7 3 (m, 3 1 H), 7.9 6 (m, 3 1 H), 8.0 7 (d, 3 J = 8.4 Hz, 3 1 H), 9.0 5 (s, 3 1

合成例6

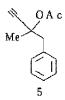
H) .

【0228】 【化56】

2e

【0229】Johannsenらが報告している方法(Chimica Scripta, 1986, 26, 347-351)に従い製造した5, 6-Dimethylfuro〔2, 3-d〕pyrimidin-4(3H)-one(1. 08g、6. 62mmol)にPOCl3(4ml)を加え還流させた。減圧下、過剰のPOCl3と低沸点物を留去し、残渣をCHCl3(15ml)に溶解した。沐浴上撹拌しながら、液相がアルカリ性になるまで28%アンモニア水を加えた。CHCl3($20ml \times 2$)で抽出し、乾燥(Na_2SO_4)、濃縮し、目的物である2e(960mg、79%)を淡黄色固体として得た。

m:2.34(s,3H),2.45(s,3H), 8.63(s,1H). 合成例7 アセテート5 【0230】 【化57】

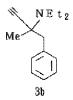


【0231】0.5MエチニルマグネシウムクロリドT HF溶液(500m1、0.25mol)に氷冷下、フェニルアセトン(30.0g、0.224mol)のT HF溶液(20ml)を滴下した。1.5時間撹拌した後、無水酢酸(30ml、0.316mol)を滴下し1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、塩化アンモニウム飽和水溶液(500ml)を注いだ。反応混合物をエーテル(300ml×1、100ml×1)で抽出した後、有機層をNaHCO3飽和水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(silica250g、n+サン→n+サン:EtOAc=8:1)で精製しアセテート5(39.34g、87%)を得た。

【0232】5: H NMR (CDC 1_3 , 250 MH z) δ p p m : 1. 64 (s, 3 H), 2. 38 (s, 3 H), 2. 60 (s, 1 H), 3. 19 (d, J=1 3. 5 Hz, 1 H), 3. 25 (d, J=1 3. 5 Hz, 1 H), 7. 27-7. 30 (m, 5 H). 合成例8 アミノアセチレン3 b

[0233]

【化58】



【0234】合成例7で製造したアセテート5(1.39g、6.86mmo1)、CuCl(47mg、0.47mmo1)および Et_2 NH(1.67ml、16.1mmo1)のTHF溶液(15ml)を1時間還流した。減圧下溶媒を留去しエーテル(10ml)を加え 3N HC1水溶液(10ml×2)で抽出した。抽出液を氷浴上撹拌し、水層がアルカリ性になるまで K_2 CO $_3$ を少しずつ加え、生成物を CH_2 C 1_2 (10ml)続いてEtOAc(20ml)で抽出した。有機層を10%アンモニア水(15ml)で洗浄後、乾燥(10ml)、濃縮し、得られる残渣をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー (silica 15g, ヘキサン: EtOAc = 9:1) で精製し、目的物3b (0.35g、24%) を油状物質として得た。

[0235] 3b: ¹H NMR (CDCl₃, 250M Hz) δ ppm: 1. 13 (t, J=7. 2Hz, 6 H), 1. 25 (s, 3H), 2. 29 (s, 1H), 2. 75 (d, J=13. 0Hz, 1H), 2. 78 (q, J=7. 2Hz, 4H), 3. 10 (d, J=13. 0Hz, 1H), 7. 15-7. 35 (m, 5 H).

合成例9 アミノアセチレン3c

[0236]

【化59】



【0237】出発物質としてベンジルアセトンを用い、 合成例7および8と同様な操作を行い3c(収率22 %)を油状物質として得た。

 $3 c: {}^{1}H$ NMR $(300MHz, CDC1_{3}) \delta p p$ m: 1. 09 (t, J=7. 2Hz, 6H), 1. 42 (s, 3H), 1. 84-2. 40 (m, 2H), 2. 72 (s, 1H), 2. 60-2. 84 (m, 6H), 7. 13-7. 35 (m, 5H).

合成例10、11 アニリノアセチレン3d、3e

[0238]

【化60】

【0239】R. S. Hanzelbの方法(J. Am. Chem. Soc., 1960, 82, 4908)でそれぞれ製造した。

 $3 d: {}^{1}H$ NMR $(250 MH z, CDC l_{3}) \delta p p$ m: 1. 40 (s, 6H), 2. 39 (s, 1H), 2. 85 (s, 3H), 7. 14 (m, 1H), 7. 2 2-7. 40 (m, 4H).

 $3 e: {}^{1}H$ NMR $(300MHz, CDCl_{3}) \delta p p$ m: 1. 61 (s, 6H), 2. 35 (s, 1H), 6. 79 (t, J=7. 4Hz, 1H), 6. 94 (d, J=7. 7Hz, 2H), 7. 19 (m, 2H).

合成例12 アミノアセチレン3 f

[0240]

【化61】

[0241] 1) Diethylamino- (3-p yridyl) -acetonitrile Et₂ NH (7.2g、98.6mmol) に濃塩酸を 少しずつ加え中和し、3-pyridinecarbo xaldehyde (7. 1ml, 75. 0mmol) を加えた。KCN (4.88g) の水溶液 (15ml) を加え、3時間還流させた後、水(30m1)を加えエ ーテルで抽出した(50m1×1、20m1×1)。有 機層を水(30m1×2)、飽和食塩水(30m1)で 洗浄、乾燥 (Na₂ SO₄)、濃縮しDiethyla mino- (3-pyridy1) -acetonit rile (12.55g、88%) を得た。 2) Diethylamino-(3-pyridy 1) -acetonitrile (888mg, 4.6 9 mm o 1) OTHF (15 m 1) -HMPA (5 m 1) 溶液を-68℃に冷却し、そこへ1.0MのLit hium bis (trimethylsilyl) a mide (7.0ml、7.0mmol) をゆっくり加 えた。この温度で45分間撹拌後、ベンジルブロミド (0.67m1、5.63mmol)を滴下し、反応溶 液を徐々に室温まで昇温した。水を加え反応を停止させ た後反応混合物を濃縮し、エーテル (50ml) で抽出 した。抽出液を水(40m1×2)で洗浄、乾燥(Na 2 SO4)、濃縮した。残渣(1.90g)を氷浴上撹 拌しながら0.5MエチニルマグネシウムブロミドTH F溶液(36.5ml、18.3mmol)を加え、室 温で2. 5時間撹拌した。反応液を氷冷し、水を加えて 反応を停止させた後、濃縮しエーテル(50ml×2) で抽出した。エーテル層を希塩酸で抽出し、抽出液に2 N水酸化ナトリウム水溶液を液相がアルカリ性を呈する まで加え、ジクロロメタン(20m1×2)で抽出し た。有機層を乾燥、濃縮し得られる残渣をシリカゲルカ ラムクロマトグラフィー (ヘキサン:EtOAc=4: 1) で精製し、目的物3f(840mg、65%) を油 状物質として得た。

[0242] 3 f: H NMR (300MHz, CDC l_3) δ p p m: 1. 13 (t, J=7. 2 Hz, 3 H), 2. 54 (2 d q, J=14. 0, 7. 1, 2 H), 2. 63 (s, 1 H), 2. 83 (2 d q, J=14. 0, 7. 1 Hz, 2 H), 2. 93 (d, J=12. 2 Hz, 1 H), 3. 46 (d, J=12. 2 Hz, 1 H), 6. 67-6. 76 (m, 2 H), 6. 96-7. 12 (m, 4 H), 7. 63 (d t, J=8. 0, 2. 0 Hz, 1 H), 8. 40 (d d, J=1.

7, 4. 7Hz, 1H), 8. 69 (m, 1H). 合成例13 アミノアセチレン3g

[0243]

【化62】

[0244] 1) Methyl 3-ethylami nopropionate

EtNH $_2$ (33g、720mmol)のMeOH溶液 (150ml)に4 \sim 6 $^\circ$ Cでアクリル酸メチル (54ml、600mmol)を20分以上かけて滴下した。24時間後、常圧でMeOHを留去後さらに減圧で蒸留し、Methyl3-ethylaminopropionate (32.94g、42%)を無色透明液体として得た。

b p 70 % / 20 mmH g; ¹H NMR (300 MH z, CDCl₃) δ p p m : 1. 11 (t, J=7. 1 Hz, 3H), 2. 52 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 2. 66 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2. 89 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3. 69 (s, 3 H).

【0245】2)出発物質としてMethyl 3-ethylaminopropionateおよびアセテート5(合成例7)を用い、合成例8と同様な操作を行い3gを淡黄色油状物質として得た(収率<math>41%)。

【0249】出発物質としてアセテート5(合成例17)と、Ethyl 4-piperidinecarboxylateおよび1-(Ethoxycarbonylmethyl)piperazineを用い合成例8と同様な操作を行い3iおよび3jをそれぞれ製造した(精製法を化合物番号後のカッコ内に示す)。

1 に (精製法を化合物番号後のカッコ内に示す)。
3 i : (ヘキサンで懸洗) ; 収率 5 9%; 淡黄色結晶;

H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ p p m :
1. 2 2 (s, 3 H), 1. 2 6 (t, J=7. 1 H
z, 3 H), 1. 7 8 (m, 2 H), 1. 9 7 (m, 2
H), 2. 2 4 - 2. 4 3 (m, 3 H), 2. 3 6
(s, 1 H), 2. 8 4 (d, J=1 3. 3 H z, 1
H), 3. 0 5 (d, J=1 3. 3 H z, 1 H), 3.
10 (m, 1 H), 3. 2 4 (m, 1 H), 4. 1 4
(q, J=7. 1 H z, 2 H), 7. 1 5 - 7. 3 6

 $3g:^{1}H$ NMR $(300MHz, CDCl_{3})$ δpp m: 1. 12 (t, J=7.2Hz, 3H), 1. 25 (s, 3H), 2. 31 (s, 1H), 2. 52-2. 62 (m, 2H), 2. 70-2. 90 (m, 3H), 3. 20-3. 12 (m, 3H), 3. 67 (s, 3H), 7. 18-7. 35 (m, 5H). 合成例14 アミノアセチレン3h

【0246】 【化63】

【0247】出発物質としてN-Methyletha nolamineおよびアセテート5(合成例7)を用い、合成例8と同様な操作を行い3hを淡黄色油状物質として得た(収率<math>77%)。

 $3 h: {}^{1}H$ NMR $(300 MHz, CDCl_{3})$ δpp m: 1. 26 (s, 3H), 2. 36 (s, 1H), 2. 40 (s, 3H), 2. 74-2. 83 (m, 3H), 3. 09 (d, J=13. 2Hz, 1H), 3. 55-3. 68 (m, 2H), 7. 20-7. 40 (m, 5H).

合成例15、16 アミノアセチレン3i、3j 【0248】

【化64】

3j (m, 5H).

【0250】 3j : (E t OH $-H_2$ O で懸洗); 収率 50%; 1 H NMR (CDCl $_3$, 300MHz) δ p p m : 1. 21 (s, 3H), 1. 28 (t, J=7.1Hz, 3H), 2. 36 (s, 1H), 2. 61 -2. 73 (m, 4H), 2. 80 (d, J=13. 2 Hz, 1H), 2. 80-2. 90 (m, 4H), 3. 07 (t, J=13. 2Hz, 1H), 3. 22 (s, 2H), 4. 27 (q, J=7. 1Hz, 2H), 7. 20-7. 40 (m, 5H).

合成例17 アミノアセチレン3k

[0251]

【化65】

3k 【0252】合成例7のフェニルアセトンの代わりにフ ェニルアセトアルデヒドを用い同様な操作で3-ace toxy-4-phenyl-1-butyneに変換 し、さらにこれとEthyl 4-piperidin e-carboxylateを用い、合成例8と同様な 操作で3kを製造した。

3 k: 収率2 2%; ¹H NMR (CDC1₃, 300 MHz) $\delta p p m : 1.25$ (t, J = 7.1Hz, 3H), 2.65-2.86 (m, 2H), 2.86-2. 04 (m, 2H), 2. 24-2. 40 (m, 3 H), 2.50 (dt, J=3.0, 11.3 Hz, 1 H), 2. 70-2. 80 (m, 1H), 2. 84-3. 0.7 (m, 3H), 3. 5.4 (ddd, J=2). 2, 5. 6, 9. 3 Hz, 1 H), 4. 1 4 (q, J =7. 1 Hz, 2 H), 7. 0 8 - 7. 4 0 (m, 5)H) .

合成例18 アニリノアセチレン3m

[0253] 【化66】

3 m

【0254】W. S. Johnsonらの方法(J. A m. Chem. Soc., 1949, 71, 1901) で製造したMethyl β-anilinoprop ionate & 3 - Chloro - 3 - methyl-1-butyneを用いて、合成例10 {R. S. Ha nzelらの方法(J. Am. Chem. Soc., 1 960,82,4908) } と同様な操作を行い3kを 製造した。

3m: 収率28%; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) $\delta ppm: 1.31 (s, 6H), 2.26$ (t, J=7.2Hz, 2H), 2.39 (s, 1)H), 3.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.6 2 (s, 3H), 7.12 (m, 1H), 7.25-7. 38 (m, 4H).

実施例7 化合物1の製造

[0255]

【化67】

【0256】合成例15で製造したアミノアセチレン3 i (7.34g、24.6mmol) および4ークロロ -6, 7-ジエトキシキナゾリン(合成例)(6.21 g、24.6mmo1)のDMF溶液(120m1)に 撹拌しながら窒素を40分間吹き込んだ。 Et_3N (8. 2m1, 59. 0mmol), Pd (PPh₃) 4 (710mg、0. 61mmol) およびCuI (3 70mg、1.94mmo1)を加え、反応混合物を1 00℃で5時間加熱撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)とEtO Ac(100ml)に分配した。有機層を乾燥(Na。 SO。)、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグ ラフィー (ヘキサン→ヘキサン: E t OAc = 2:3) で精製し、目的物を赤褐色タール状物質として得た(1 0.58g,83%).

[0257] ¹H NMR (CDCl₃, 300MH z) $\delta p p m : 1.26$ (t, J = 7.1Hz, 3 H), 1. 45 (s, 3H), 1. 50 (t, J=7. 1 Hz, 3 H), 1.56 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1. 72-1. 95 (m, 2H), 1. 93-2. 10 (m, 2H), 2. 36 (tt, J=4. 0, 11. 5 H z, 1H), 2. 46 (dt, J = 2. 5, 11. 4 Hz, 1H), 2. 56 (dt, J = 2. 5, 11. 4 Hz, 1H), 3. 05 (d, J = 13. 4H z, 1H), 3.27 (d, J = 13.4 H z, 1 H), 3. 22-3. 35 (m, 1H), 3. 45 (b r d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.05 (q, J)=7.1 Hz, 2 H), 4.15 (q, J=7.1 H z, 2H), 4.28(q, J=7.0Hz, 2H), 7. 10-7. 30 (m, 5H), 7. 30-7. 45(m, 2H), 9.08 (s, 1H). IR (f i l m) ν c m⁻¹: 2982, 2936, 28

09, 2213, 1732, 1613, 1568, 10 45, 855, 756, 702.

実施例8 化合物1の製造

[0258]

【化68】

【0259】実施例7で製造したエステル(10.01

g、19.4 mm o 1) のE t OH溶液(100 m 1)に2N Na OH水溶液(25 m 1、50 mm o 1)を加え室温で1.5 時間撹拌した。減圧下濃縮乾固し、残渣にE t OH(2 m 1)を加え、撹拌しながら10%クエン酸水溶液(180 m 1)を加えた。室温で30分撹拌した後、沈殿物を濾取、洗浄(水ーE t OH)、乾燥し、目的物を淡黄色粉末結晶として得た(9.04 g、96%)。さらにトルエンおよびE t OH - H2 Oで順次懸洗し、精製物を白色粉末結晶として得た。

[0260] 1: ^{1}H NMR (CDC1 $_{3}$, 300M Hz) δ p p m: 1.44 (t, J=7.0Hz, 3 H), 1.49 (s, 3H), 1.56 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.84-2.08 (m, 2H), 2.07-2.29 (m, 2H), 2.50-2.70 (m, 2H), 2.77 (br t, J=10.7Hz, 1H), 2.97 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.28-3.56 (m, 2H), 3.38 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.89 (m, 2H), 4.28 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.18-7.44 (m, 6H), 9.20 (s, 1H).

IR (KBr) cm⁻¹: 3409, 2984, 293 7, 2213, 1717, 1612, 1499, 145 8, 1235, 1204, 1032, 936, 704, 662.

m. p. 212-215°C

P-SIMS m/z 488 (M+H) +

【0261】実施例9~90

上記合成例で製造したハロゲン化含窒素化合物とアセチレン化合物 (後述のものを含む)を用い発明化合物を製造した。構造、方法、収率、物性値等を次に示すが、方法の欄は用いた方法と精製法を示し、次の様に表すこととする。

方法

(カップリング反応) 実施例1、7の方法をそれぞれ A、Bとし、反応溶媒やパラジウム触媒に変更があった 場合は使用したものをカッコ内に記した。

【0262】(塩酸塩化)実施例2の操作をCとし、反応溶媒に変更があった場合はカッコ内に記した。

(加水分解反応)実施例8の操作をDとし、反応溶媒に変更があった場合はカッコ内に記した。

精製法

[0263]

【表133】

実施例 9	目的化合物	出発化合物	方 法	収率,%	性状/融点/その他
MeO OMe	N NEt 2	MeO OMe , NBt 2	A Plb Pla	4 5	褐色油状
スペクトルテ	-9				
¹ H NMR(CDC1 ₁ 5H), 3, 33(d	3, 300MHz) δ ppm: 1, 200 I=13, 2Hz, 1H), 3, 85(s	(t, J=7, 1Hz, 3H), 1, 48 (s, 3H), 2, 90-3, 07 (3H), 4, 06 (s, 3H), 7, 15-7, 32 (m, 5H), 7, 32	m,		
5(m, 2H), 9.10	(s, 1H).	307, 4, 00 (S, 30), 7, 10-7, 32 (D, 5H), 7, 32	-7.4		
tattures a a				_	
実施例10	目的化合物	出発化合物	方 法	収率,%	性状/融点/その他
MeO OMe	NBt 2*HCI	NON NEt 2 MeO OMe	c	7 6	白色粉末結晶 mp 186-188℃
スペクトルデ			ID(VD)	1 0	100 0000 0000
H NMR(DMSO- m, 2H), 3, 47(H), 4, 01(s, 3) 50(br s, 1H))(br t, J=6, 9Hz, 3H), 1, 79(s, 3H), 3, 35-2 (d, J=15, 0Hz, 1H), 3, 75-4, 95(m, 2H), 3, 91 (4, 41(s, 1H), 7, 45-7, 57(m, 2H), 9, 09(s, 1H	3,53 995, 843	ν cm ⁻¹ : 34 601, 1466, 142 5, 772, 708.	128, 2980, 2937, 2456, 17, 1366, 1229, 1127,

[0264]

【表134】

実施例11	目的化合物	出 発 化 合 物	方法	収率,%	性状/融点/その他
Me0 N	OH Me Me Me	NO NO NO NO ME ME MeO OMe ,	B {PdC1 ₂ (PPh ₃ J ₂ } P1a	8 3	黒褐色油状
スペクトルテ	=-9				
¹ H NMR(CDC1; 7, 29(s, 1H),	3, 300MHz) бррт: 1, 76(9, 06(s, 1H),	s. 6H), 3. 99(s. 3H), 4. 05(s. 3H), 7. 25(s. 1	1B).		
25 (0, 117)	0. 00 (3) 1117.				
etalisa bil a ri	P*1 &b. /l. A db.	11. SA. 21. A 44.	1 4 4	.trante n.c	bt.lb /로. 6 / + - 10
実施例12	目的化合物	出発化合物	方法	収率,%	性状/融点/その他
1 0	N .		A Pla	2 3	無色柱状結晶 ლ 136℃
Bt0 OBt		BtO OBt .	P2"		

[0265]

【表135】

実施例13	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
Q Ne M	NBt 2*HC1	0 N $C1$ N	A Pla C	14	白色粉末結晶 mp 179-184℃
スペクトルブ 1H NMR(CDC1 (s, 3H), 3, 25		t, 7, 4Hz, 6H), 2, 09(s, 6H), 2, 34(s, 3H), 2, O(m, 2H), 8, 82(s, 1H), 12, 45(br s, 1H),	1626, 15		28, 2986, 2948, 2459, 06, 1381, 1256, 1159, , 627.
実施例14	目的化合物	出 発 化 合 物	方 法	収率,%	性状/融点/その他
O Me M	NEt 2	$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	A Pla	61	
スペクトルラ ¹ H NMR(CDC1 0(s, 3H), 2.8		t. J=7. iHz, 6H), 1, 41(s, 6H), 2, 11(s, 3H), J=13, 2Hz, 1H), 7, 20-7, 45(m, 5H), 8, 80(s,	2.4 1H)		

[0266]

【表136】

実施例15	目的化合物	出 発 化 合 物	方 法	収率,%	性状/融点/その他
Q Me M	N NEL 2*HCI	NON NEt 2 Me Me	С	8 0	淡橙色結晶 mp 130-136℃
スペクトルラ	データ		IR(KBr)	ν cm ⁻¹ :34	49, 2982, 2930, 2448,

1H NMR(CDC1₃, 300MHz) δ ppm: 1. 63(t. J=7. 3Hz, 3H). 1. 71(t. J=7. 2Hz. 3H). 1. 91(s. 3H). 1. 93(s. 3H). 3. 30-3. 90(m. 4H). 3. 54(d. J=12. 5Hz. 1H). 3. 93(d. J=12. 5Hz). 7 . 20-7. 40(m. 3H), 7. 40-7. 50(m. 2H). 8. 84(s, 1H), 12. 50(br. s, 1H).

実施例16 目的化合物	出発化合物	方法	収率,%	性状/融点/その他
MeU Me Me Me O	N C1 Me Me Me Me Me OMe , Me Me Me OMe	A Pla	100	淡橙色結晶 mp 148~151℃

スペクトルデータ

 $^1\mathrm{H}$ NMR(CDC1 $_8$, 300MHz) δ ppm: 1, 62(s, 6H), 3, 02(s, 3H), 3, 84(s, 3H), 4, 07(s, 3H), 7, 14 (m, 1H), 7, 27(m, 2H), 7, 31(s, 1H), 7, 37(s, 3H), 7, 40 (m, 2H).

IR(KBr) ν cm $^{-1}$:2976, 2836, 2216, 1615, 1499, 1470, 1424, 1362, 1235, 1215, 1184, 1127, 993, 842, 789, 706.

[0267]

【表137】

実施例17	目的化合物	出 発 化 合 物	方 法	収率,%	性状/融点/その他
Me0 OMe	NEt 2	$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	A Pla	6 0	
スペクトルラ	± Ø			L	

 $^{1}\mathrm{H}$ NMR (CDC $_{13}$, $300\mathrm{MHz})$ δ ppm: 1. 18 (t, J=7, 1Hz, 6H), 1. 65 (s, 3H), 2. 17 (m, 2H), 2. 8 1–2. 97 (m, 6H), 7. 15–7. 40 (m, 6H), 7. 50 (s, 1H), 9. 09 (s, 1H).

実施例18	目的化合物	出発化合物	方 法	収率, %	性状/融点/その他
MeO OMo	NEt 2*HC1	Met) OMe NEt 2	С	5 0	淡黄色顆粒状結晶 mp 111-115℃ 吸湿性

スペクトルデータ

 $^{1}\mathrm{H}$ MMR(CDC1 $_{3}, 250\mathrm{MHz})$ δ ppm: 1, 64 (br. t, J=6, 6Hz, 6H), 2, 11 (s, 3H), 2, 20 (m, 2H), 2, 66 (t, J=8, 4Hz, 2H), 2, 90–3, 19 (m, 2H), 3, 32 (m, 2H), 3, 70 (m, 2H), 4, 09 (s, 3H), 4, 11 (s, 3H), 7, 10–7, 20 (m, 5H), 7, 38 (s, 1H), 7, 58 (s, 1H), 9, 13 (s, 1H), 12, 60 (br. s, 1H),

IR(KBr) ν cm⁻¹:3422, 2939, 2469, 2363, 1615, 1501, 1427, 1366, 1232, 1130, 992, 849, 702.

[0268]

【表138】

実施例19 目的化合物	出発化合物	方 法	収率, %	性状/融点/その他
NON NEt 2	NON NEt 2	A P1a	8 4	

スペクトルデータ

 $^{1}\mathrm{H}$ NMR (CDC1 $_{3}$, 300MHz) δ ppm: 1. 21 (t. J=7, 1Hz, 6H), 1. 50 (s. 3H), 2. 86–3. 10 (m, 5H), 3. 33 (d, J=13. 2Hz, 1H), 7. 21–7. 35 (m, 3H), 7. 37–7. 46 (m, 2H), 7. 60 (m, 1H), 7. 90 (m, 1H), 8. 03 (d, J=8. 3Hz, 1H), 8. 04 (d, J=7. 8Hz, 1H), 9. 27 (s, 1H).

実施例20 目的化合物	出発化合物	方 法	収率,%	性状/融点/その他
NGN NBt 2*HCl	NCN NE12	С	71	白色粉末固体 mp 171-174℃

スペクトルデータ

 $^{1}\mathrm{H}$ NMR (CDC1 $_{3}$, 300MHz) & ppm: 1. 70 (br. s, 6H), 1. 99 (s, 3H), 3. 38–3. 90 (m, 4H), 3. 6 3 (d, J=12, 5Hz, 1H), 3. 94 (d, J=12, 5Hz, 1H), 7. 30–7. 42 (m, 3H), 7. 43–7. 55 (m, 2H), 7. 66 (m, 1H), 7. 90 (m, J=8, 3Hz, 1H), 7. 97 (m, 1H), 8. 09 (d, J=8, 4Hz, 1H), 9. 32 (s, 1H), 12. 60 (br. s, 1H).

IR(KBr) v cm⁻¹:3432, 3036, 2992, 2448, 2236, 1615, 1564, 1537, 1489, 1453, 1391, 1348, 1171, 887, 768, 743, 706, 673.

[0269]

【表139】

実施例21	目的化合物	出 発 化 合 物	方法	収率,%	性状/融点/その他
MeO OMe) N	NONC1 NeO OMe	A Pla	5 0	
スペクトルラ	ニータ				

 $^1\mathrm{H}$ MMR (CDC1 $_3$, 300MHz) σ ppm: 1. 45(s, 3H), 2. 93(s, 2H), 3. 82(s, 3H), 4. 05(s, 3H), 7. 20–7. 32(m, 7H), 9. 07(s, 1H).

実施例22	目的化合物	出 発 亻	Ł 合 物	方法	収率,%	性状/融点/その他
MeO OMe	N OH	MeO OMe	, k	B THP Pd(Pd ₃) ₂ Cl ₂	7 8	mp 69-72°C

スペクトルデータ

 $^1\mathrm{H}$ NMR (CDC1 $_8$. 300MHz) & ppm: 1, 75 (s, 3H), 3, 09 (d, J=13, 4Hz, 1H), 3, 19 (d, J=13, 4Hz, 1H), 3, 92 (s, 3H), 4, 06 (s, 3H), 6, 99 (d, J=8, 7Hz, 1H), 7, 02 (d, J=8, 7Hz, 1H), 7, 2 0 (s, 1H), 7, 30 (s, 1H), 7, 37 (d, J=8, 7Hz, 1H), 7, 39 (d, J=8, 7Hz, 1H), 9, 09 (s, 1H).

[0270]

【表140】

実施例23	目的化合物	出発化合物	方 法	収率, %	性状/融点/その他
	N NBt ₂	NMe ₂ NEt ₂ NON Me	A Pla	8 9	
スペクトルラ ¹ H NMR(CDC1 3(d, J=13, 2H (m, 2H), 7, 18		t, J=7, 1Hz, 6H), 1, 10(s, 3H), 2, 46(m, 4H), z, 1H), 6, 96(dt, J=1, 0, 7, 7Hz, 1H), 7, 07-7 J=1, 5, 7, 8Hz, 1H), 7, 51(dd, J=1, 5, 7, 7Hz,	2. 6 7. 15 1HD		
実施例 2 4	目的化合物	出発 化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
NMe2 NON NBt2 Me • HC1		NIMe2 NON NEt2 Me	С	60	淡黄色結晶 mp 95-100℃ 吸湿性
スペクトルデ ¹ H NMR (CDC1, .60 (m, 8H), 3. (m, 1H), 7.59		n, 6H), 1.59(s, 3H), 2.60-2.90(m, 2H), 3.662(d, J=12.6Hz, 1H), 7.10-7.35(m, 7H), 7.2.50(br s, 1H).	: 9999 15		09, 2986, 2940, 2469, 07, 754, 706.

[0271]

【表141】

実施例25	目的化合物	出 発 化	合 物	方法	収率、%	性状/融点/その他
Me0 OMe	N NEt 2	CI N N C1 MeO OMe	NEt ₂	A Pla	8 2	
スペクトルラ ¹ H NMR(CDC1), 3. 30(d, J=		t, J=7. 1Hz, 6H), 1. 47(s,), 4. 04(s, 3H), 7. 17-7. 2	3H), 2.85-3.20(m 0(m,7H).	13C NMR 25. 4, 44 . 5H 81. 0, 10 128. 0, 1 155. 6, 1	3. 6, 105. 3, 31. 0, 137. 0	Hz) & ppm: 15. 2, 18. 4, 1. 1. 56, 7, 58, 4, 60. 0, 106. 0, 120. 2, 126. 7, 150, 1, 151. 1, 151. 4,
実施例26	目的化合物	出 発 化	合物	方 法	収率, %	性状/融点/その他
Me0 OMe	Me NBt 2 · HCI	MeO OMe .	NEt 2	A P2 C	6	mp 118℃ 褐色固体
スペクトルラ	² -9			: 2473, 23	65, 1589, 15	07, 2919, 2851, 2643, 03, 1429, 1364, 1252, 702, 573, 476.

[0272]

【表142】

実施例27	目的化合物	出 発 化 合 物	方法	収率, %	性状/融点/その他
MeO OMe	Me NBt 2	MeO OMe .	A P2	8	粘稠性油状
スペクトルデ ¹ H NMR (CDC1,), 1, 65-2, 03 7, 50 (s, 1H), 9		1, 37(m, 5H), 1, 14(t, J=7, 1Hz, 6H), 1, 58(s z, 4H), 4, 04(s, 3H), 4, 06(s, 3H), 7, 30(s, 1	1684, 16	16, 1570, 15	4, 2851, 2361, 2211, 35, 1499, 1426, 1364, 28, 998, 851, 784.
実施例28	目的化合物	出発化合物	方 法	収率,%	性状/融点/その他
Me0 OMe		N N I	B THF Pd(PPhs)2Cl2 Pla	3 1	mp 147-149°C
スペクトルデータ **IR(cm ⁻¹): 3428, 3957, 3915, 2973, 2936, 2836, 2361, 2342, 2230, 1613, 1497, 1427, 1807, 7, 10-7, 13(m, 2H), 7, 17(s, 1H), 7, 27(s, 1H), 7, 31-7, 37(m, 2H), 9, 09(s, 1H). **870, 758, 693, 627.					

[0273]

【表143】

実施例29	目的化合物	出発化合物	方 法	収率, %	性状/融点/その他	
MeO OMe	N NEt 2 · HCI	C1 NON NEt 2 MeO OMe	C	6 0	白色粉末固体 mp 178-185℃	
スペクトルラ 1H NMR(CDC1 3.65-3.90(m 5(s.3H), 7.1 s, 1H).	 3, 300MHz) δ ppm:1, 60- , 2H), 3, 79(d, J=12, 3Hz	1, 80 (m, 6H), 1, 95 (s, 3H), 3, 30-3, 55 (m, 2; , 1H), 3, 79 (d, J=12, 3Hz, 1H), 3, 87 (s, 3H), , 25-7, 32 (m, 3H), 7, 40-7, 50 (m, 2H), 12, 8;	2236, 16 0. 1235, 11 4. 0		28, 2976, 2940, 2444, 03, 1460, 1437, 1400, . 774, 704.	
実施例30	目的化合物	出発化合物	方 法	収率, %	性状/融点/その他	
MeO	NBt 2	MeO OMe , NBt 2	B (THF) Pla	2 1		
. 11 (d, J=12, 6, 98-7, 11 (m	スペクトルデータ ¹ H NMR(CDC1 ₃ , 300MHz) δ ppm: 1. 21 (t, J=7, 1Hz, 3H), 2. 72 an d 2. 74(2q, J=7, 2Hz, 2H), 3. 05 and 3. 08(2q, J=7, 0Hz, 2H), 3 11 (d, J=12, 4Hz, 1H), 3. 70 (d, J=12, 4Hz, 1H), 3. 83(s, 3H), 6. 78 (d, J=6. 8Hz, 2H), 6. 98-7, 11 (m, 3H), 7. 17 (dd, J=4. 8, 8, 0Hz, 1H), 7. 33(s, 1H), 7. 35(s, 1H), 7. 85 (dt, J=8. 0, 1. 9Hz, 1H), 8. 48 (dd, J=1. 5, 4. 7Hz, 1H), 8. 81 (d, J=2. 1Hz, 1H), 9. 16(s, 1H).					

[0274]

【表144】

実施例31	目的化合物	出 発 化 合 物	方 法	収率,%	性状/融点/その他
MeO OMe	N NBt 2	Med OMe N	C	6 2	黄色粉末固体
	<u> </u>				

スペクトルデータ

¹H NMR(CDC1₃, 300MHz) δ ppm: 1. 49(m, 6H), 2. 20-3. 80(br peak, 5H), 3. 84(br s. 3 H), 3. 91(d, J=12. 5Hz, 1H), 4. 12(s, 3H), 6. 87(d, J=7. 3Hz, 2H), 7. 05(t, J=7. 3Hz, 2H), 7. 10-7. 20(m, 2H), 7. 50(s, 1H), 7. 70-7. 85(m, 1H), 8. 68(d, J=4. 5Hz, 1H), 8. 97(br s. 1H), 9. 18(s, 1H).

実施例32 目的化合物	出発化合物	方法	収率、%	性状/融点/その他	
Net 2	NON I NBt 2 Met OMe	B Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ THF Plb	74	赤紫色オイル	

IR (neat) ν cm⁻¹:2972, 2361, 2339, 1601, 1570, 1537, 1498, 1471, 1425, 1363, 1304, 140, 3, 303 (d, J=13, 3Hz, 1H), 3, 25 (d, J=13, 3Hz, 1H), 3, 93 (s, 3H), 4, 07 (s, 3H), 7, 31 (s, 1H), 7, 31 -7, 36 (m, 2H), 8, 50-8, 52 (m, 2H), 9, 11 (s, 1H)

IR (neat) ν cm⁻¹:2972, 2361, 2339, 1601, 1570, 1537, 1498, 1471, 1425, 1363, 1304, 1230, 1126, 1026, 993, 848, 806, 729.

IR (neat) ν cm⁻¹:2972, 2361, 2339, 1601, 1570, 1537, 1498, 1471, 1425, 1363, 1304, 1230, 1126, 1026, 993, 848, 806, 729.

[0275]

【表145】

実施例33	目的化合物	出発 化	合 物	方 法	収率,%	性状/融点/その他	
MeO OI	OH OH	N N I	OH Me	B Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ THP P1b	98		
スペクトルテ ¹ H NMR(CDCI, 3. 23(d, J=13, 9. 09(s, 1H)		s, 3H), 2, 52 (bs, 1H), 3. 4. 06 (s, 3H), 7. 17 (s, 1H	12(d, J=13, 3Hz, 1H), 7, 28-7, 44(m, 6H),),			
実施例34	目的化合物	出 発 化	合 物	方法	収率,%	性状/融点/その他	
Me0 O	ON DAC Me	N N I	DAc OAc	B Pd(PPh ₈) ₂ Cl ₂ THF Pla	17. 3		
	スペクトルデータ ¹ H NNR (CDC1 ₃ , 250MHz) δ ppm: 1, 79(s, 3H), 2, 09(s, 3H), 3, 36(d, 1H, J=13, 6Hz), 3, 44(d, 1H, J=13, 6Hz), 4, 06(s, 3H), 4, 07(s, 3H), 7, 26-7, 39(m, 6H), 7, 60(s, 1H), 9, 09(s, 1H).						

[0276]

【表146】

実施例35	目的化合物	出発化	合 物	方 法	収率, %	性状/融点/その他
MeO O	ĈN	MeO OMe		B THF Pd(P∲3)2C12 P1ä	64	mp 168~170°C
スペクトルデ 1H NMR(CDC1: 7.39-7.53(m.		s, 3H), 4.04(s, 3H), 6.93 , 7.87-7.90(m. 1H), 9.11	(s, 1H), 7.27(s, 1 (s, 1H).	2363, 23	42, 2197, 16 68, 1319, 12	7, 3013, 2973, 2845, 16, 1568, 1501, 1478, 33, 1165, 1034, 988, 02, 654, 575, 542, 530.
実施例36	目的化合物	出 発 化	合 物	方法	収率,%	性状/融点/その他
Me0 OMe	NEL 2	NGN I MeO OMe ,	NBt 2	B THF Pd(Pø ₃) ₂ Cl ₂ Pla	3 2	mp 119∸122°C
スペクトルラ ¹ H NMR(CDC1), 3, 26(d, 1H, m, 4H), 9, 10(3, 300MHz) бррп: 1, 190 , J=13, 5Hz), 3, 91 (s, 3H	t, 3H, J=7. 1Hz), 1. 46(s,), 4. 06(s, 3H), 6, 92-6. 9	3H), 2. 92-3. 00(m 8(m, 2H), 7. 30-7.	: 2367, 22	13, 1885, 16 33, 1128, 10	1, 2934, 2872, 2834, 16, 1572, 1505, 1427, 28, 995, 843, 828, 789,

[0277]

【表147】

実施例37	目的化合物	出 発 化 合 物	方法	収率, %	性状/融点/その他
Me0 OMe	NBt 2	NON I NBt 2 NeO OMe OMe	B THF Pd(P \$\phi_3)_2 Cl_2 P2	17	mp 106-107℃
スペクトルデ ¹ H MMR(CDC1 ₃), 3, 26(d, J=1 , 7, 26-7, 31(m		t, J=7. 1Hz, 6H), 1. 46(s, 3H), 2. 88-3.00(n), 3. 88(s, 3H), 4. 06(s, 3H), 6. 78-6.81(m.	2342 22	213 2041 1R	1, 2932, 2838, 2463, 190, 1615, 1570, 1537, 31, 1182, 1123, 1028,
実施例38	目的化合物	出 発 化 合 物	方法	収率,%	性状/融点/その他
Me0 ON	NH2 NEt 2 Me	NFI2 NON C1 Me OMe OMe	A Pd(PPh ₃) ₄ P1a	5.5	茶褐色油状
スペクトルデ ¹ H NMR(CDC1 ₃), 3, 29(d, J=1 7, 17(s, 1H), 7		t, J=7. 1Hz. 6H), 1. 45(s, 3H), 2. 80-3. 10(n), 4. 00(s, 1H), 4. 67(br s, 2H), 6. 91(s, 1E -7. 50(m, 2H)	ь 5 Н),		

[0278]

【表148】

実施例 3 9	目的化合物	出 発 化 合 物	方 法	収率, %	性状/融点/その他
Me0 OMe	NBt 2 · HC1	NH12 N N NBt 2 MeO OMe	C	96	黄色固体 mp 212-215℃
スペクトルデ ¹ H NMR(CDC1, peak, 4H), 3.6 , 7.15(s.1H).	 3, 300MHz) δ ppm:1, 70(34(d, J=12, 4Hz, 1H), 3,	t, J=7. 2Hz. 6H), 1.95(s, 3H), 3.20-3.90(b 75(d, J=12.4Hz, 1H), 3.91(s, 3H), 4.08(s, 9-7.48(m, 2H), 13.1(br s, 1H).	: 1597, 15		83, 2265, 2236, 1659, 26, 1269, 1032, 774,
実施例40	目的化合物	出 発 化 合 物	方法	収率,%	性状/融点/その他
MeO OMe	O CO ₂ Me	$\begin{array}{c c} & & & \\ & & &$	A Pla	5 1	橙色結晶 mp 159-163℃
スペクトルデ 1H NMR (CDC1, 7. 15(s, 1H),		s, 6H), 3, 62(s, 3H), 3, 42(s, 3H), 4, 07(s, 3 8, 8Hz, 2H), 7, 98(d, J=8, 8Hz, 2H).	1601, 15		80, 2949, 2222, 1730, 64, 1279, 1231, 1136,

[0279]

【表149】

実施例41	目的化合物	出 発 化 合 物	方法	取率, %	性状/融点/その他
N H ₂ N	NH2 NO2 NEt 2	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \text{NO}_2 \\ \end{array} + \begin{array}{c} \text{NBt}_2 \\ \text{Me} \end{array}$	B THF P1b P3 CEt ₂ 0	62	黄色結晶 162-169°C 黑変融解
スペクトルデ 1日 NMR (CDC1;), 3, 26(d, J=: 7, 78-8, 15(m,	 ₃ , 250MHz) δ ppm: 1, 15 (13, 2Hz, 1H), 5, 30-6, 10	t, J=7, 2Hz, 3H), 1, 36(s, 3H), 2, 80-2, 94(n (m, 3H), 7, 20-7, 30(m, 2H), 7, 31-7, 42(m, 2	2363, 23	41, 2208, 16 67, 1165, 11 i, 646, 588, 4	45, 3287, 3123, 2974, 20, 1529, 1433, 1379, 16, 1035, 844, 792, 80.
実施例42	目的化合物	出発化合物	方法	収率,%	性状/融点/その他
Me N	Net 2	Me N I +	A Pla	11	
スペクトルラ 1 _H NMR(CDC1). 3. 35(d. 1H. s, 1H). 8. 93(J ₃ , 250MHz) δ ppm:1, 18 (, J=13, 2Hz), 3, 92 (s, 3H	t. J=7, 2Hz, 3H), 1, 42(s, 3H), 2, 85-3, 00(n), 7, 20-7, 30(m, 3H), 7, 44-7, 49(m, 2H), 8,	a, 5H 09(

[0280]

【表150】

etette mil 4 o	□ *	11 - 20 - 11 - A - 11	1	.	
実施例43	目的化合物	出 発 化 合 物	方法	収率,%	性状/融点/その他
N N	NEt 2	NON C1 + NBt 2	B THF Pd(\phi_3P)_2Cl_2 Pla	77	赤褐色油状
スペクトルデ	ニータ			I	······································
O(S, 3H), Z, 9,	s, 250MHz) & ppm:1,21(3(d, J=13Hz, 1H), 2,99(50-7,55(m,2H), 9,36(s	t, J=7. 2Hz, 6H), 1. 42(s, 3H), 2. 84(s, 3H), q, J=7. 2Hz, 4H), 3. 40(d, J=13Hz, 1H), 7. 20, , 1H)	2. 8)-7.		
実施例 4 4	目的化合物	出 発 化 合 物	方 法	収率、%	性状/融点/その他
H ₂ N	NO2 NRt2	H ₂ N NO ₂ C1 + NEt ₂	B THF Pd(\$3P)2Cl2 Pla P3 Hexane -Bt2O	3 8	黄色結晶 唧 118-120℃
スペクトルデ ¹ H NMR(CDC1,), 3. 27(d, J=		t, J=7, 2Hz, 6H), 1, 37 (s, 3H), 2, 80-2, 95(n (m, 5H), 8, 53 (s, 1H),	: 2872, 23 1, 50 : 1381, 13	61, 2210, 16 29, 1263, 12	433, 3285, 3161, 2972, 30, 1577, 1502, 1425, 11, 1153, 1062, 1020, 19, 497, 416.

[0281]

【表151】

実施例45	目的化合物	出 発 化 合 物	方法	収率,%	性状/融点/その他
N N	NBt 2 HC1	NON NEt 2	С	66	淡黄色結晶 164-179°C 黒変分解
スペクトルデ ¹ H NMR(CDC1: 、3H)、3. 52-3. . 44(s, 1H).		1. 73(m. 6H), 1. 89(s, 3H), 2. 85(s, 3H), 2. 9 m, 1H), 7. 27-7. 40(m, 3H), 7. 56-7. 64(m, 2H	2343, 22	235, 1655, 15	25, 2984, 2467, 2361, 50, 1458, 1394, 1259, , 646, 549, 451, 418.
実施例46	目的化合物	出発化合物	方法	収率,%	性状/融点/その他
cı cı	NEt 2	CI CI , NEt 2	A Pla	3 3	
スペクトルテ 1H NMR(CDC1,), 3, 31(d, J=	-	t, J=7, 1Hz, 6H), 1, 50(s, 3H), 2, 85–3, 08(r (m, 5H), 8, 09(s, 1H), 8, 15(s, 1H), 9, 25(s,	n, 5H 1H)		

[0282]

【表152】

実施例 4 7	目的化合物	出発化合物	方 法	収率,%	性状/融点/その他
CI CI	NEt 2 · HC1	NON NEt 2 C1 He	С	4 8	白色粉末結晶 որ 174-177℃

スペクトルデータ

TH NMR(CDC1₃, 300MHz) & ppm:1.68(t, J=7.5Hz, 3H), 1.73(t, J=7.5Hz, 3H), 2.00(s, 3H), 3.38-3.60(m, 2H), 3.59(d, J=12.6Hz, 1H), 3.63-3,90(m, 2H), 3.96(d, J=12.6Hz, 1H), 7.34-7.43(m, 3H), 7.43-7.55(m, 2H), 7.90(s, 1H), 8.22(s, 1H), 9.29(s, 1H), 12.85(br s, 1H).

			:			
実施例48	目的化合物	出発化合物	方 法	収率,%	性状/融点/その他	
Bt0 Et0	NEt 2	RtO . NBt 2	A Pla	73	油状物質	

スペクトルデータ

 $^{1}\mathrm{H}$ NNR (CDC1 $_{3}$, 300MHz) δ ppm: 1, 20 (t, J=7, 1Hz, 3H), 1, 47 (s, 3H), 1, 49 (t, J=6, 9Hz, 3H), 2, 90–3, 10 (m, 5H), 3, 32 (d, J=13, 2Hz, 1H), 4, 02 (q, J=6, 9Hz, 2H), 4, 28 (q, J=7, 0Hz, 2H), 7, 20–7, 46 (m, 7H), 9, 07 (s, 1H).

[0283]

【表153】

実施例 4 9	目的化合物	出発化合物	方 法	収率,%	性状/融点/その他
Bt0 OBt	NRt 2 + HC1	BtO Ne NBt 2	С	79	淡黄色粉末結晶 mp 171-174℃
スペクトルテ ¹ H NMR(CDC1 ₈ 1.8(m, 9H), 1. 1H), 3.91(d, J H), 7.30-7.35		t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 57(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. m, 2E), 3. 60-3. 90(m, 2E), 3. 62(d, J=12. 5, J=7. 0Hz, 2H), 4. 28(q, J=7. 0Hz, 2H), 7. 01 2H), 9. 08(s, 1H), 12. 65(br s, 1H).	50- H z. (s, 1		
実施例50	目的化合物	出 発 化 合 物	方法	収率,%	性状/融点/その他
NC Q	NEt 2	O O NEt z	A	90	淡黄~白色粉末固体 mp 104-5℃
スペクトルデ 1H NMR(CDC1 ₃), 3, 30(d, J=1 5(m, 2H), 9, 05	 , 300MHz) б ppm; 1, 20 (; 3, 2Hz, 1H), 6, 17 (dd. J:	t, J=7. 1Hz, 6H), 1, 47(s, 3H), 2, 84-3, 06(r =0, 7, 4, 9Hz, 2H), 7, 22-7, 34(m, 5H), 7, 35-		ν cm ⁻¹ :29 64, 1366, 12	69, 2926, 2213, 1613, 11, 1030, 847, 702.

[0284]

【表154】

実施例51	目的化合物	出 発 化 合 物	方 法	収率,%	性状/融点/その他
MeO ONe	N CO ₂ Et	MeO OMe CO2Et	B PdC12 (PPh3) 2	7 6	淡橙色結晶 mp 107-8℃
スペクトルデ ¹ H NMR(CDC1, 5(s, 3H), 4.34 40(m, 1H), 7.5		(t, J=7, 1Hz, 3H), 1, 91(s, 6H), 3, 78(s, 3H), 8(t, J=7, 5Hz, 1H), 7, 24(s, 1H), 7, 29(s, 1H) 76(dd, J=1, 8, 7, 7Hz, 1H), 9, 10(s, 1H).	IR (KBr) 1615, 15 4. 0 1294, 12), 7. 652, 538	99, 1503, 14	82, 2936, 2226, 1699, 70, 1451, 1422, 1362, 92, 993, 912, 843, 712,
実施例52	目的化合物	出発化合物	方 法	収率, %	性状/融点/その他
		<u> </u>			124V WELWY CASIE
EtO OEt	H N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	BLO OBt H Me Me	B (PdC1 ₂ (PPh ₃) ₂) P1a P3 (^\\$\\$\) -BtOAc)	7 1	無色結晶 mp 181.5-182.5℃

¹H MMR (CDCl ₃, 300MHz) δ ppm: 1. 34 (t, J=6. 9Hz, 3H), 1. 54 (t, J=6. 9Hz, 3H), 1. 81 (s , 6H), 3. 61 (q, J=7. 0Hz, 2H), 4. 00 (br s, 1H), 4. 24 (q, J=7. 0Hz, 2H), 6. 78 (m, 1H), 7. 01 (d, J=7. 8Hz, 2H), 7. 15–7. 23 (m, 4H), 9. 04 (s, 1H).

[0285]

【表155】

実施例53	目的化合物	出 発 化 合 物	方法	収率,%	性状/融点/その他				
Bt0 OEt	N CO ₂ Me	NON C1 N CO₂Me No N CO₂Me	B PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ Pla	3 3					
スペクトルテ	データ								
¹ H NMR(CDC1 , 3H), 2.32(t H), 4.29(q, J	¹ H NMR(CDC1 ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.51(t, J=7.0Hz, 3H), 1.53(s, 6H), 1.60(t, J=7.0Hz, 3H), 2.32(t, J=7.1Hz, 2H), 3.63(s, 3H), 3.64(t, J=7.1Hz, 2H), 4.15(q, J=7.0Hz, 2H), 4.29(q, J=7.0Hz, 2H), 7.21(m, 1H), 7.26-7.34(m, 3H), 7.39-7.45(m, 3H).								
実施例 5 4	目的化合物	出発化合物	方 法	収率 %	性状/融点/その他				
Bto OBt	N CO ₂ H	NON CO2Me BtO OBt Me Me	D (MeOH) P3 (Bt ₂ O)	5 8	暗赤色固体 mp 155-159℃				
スペクトルラ ¹ H NMR(CDCI, 6H), 2.33(t=7.0Hz, 2H),	 3, 300MHz) δ ppm:1, 52(, J=6, 4Hz, 2H), 3, 70(t,	t, J=7. OHz, 3H), 1, 57(t, J=7. 1Hz, 3H), 1, 6 J=6, 4Hz, 2H), 4, 17(q, J=7. OHz, 2H), 4, 29(-7, 52(m, 2H), 9, 09(s, 1H).	: 1574, 11	ν cm ⁻¹ :29 11, 935, 856	88, 2938, 2211, 1726, . 704, 563.				

[0286]

【表156】

実施例55	目的化合物	出発化合物	方 法	収率, %	性状/融点/その他				
Bt0 ORt	Me OH	BtO OBt , Me OH	B PdC1 ₂ (PPh ₃) 4	6 6	油状物質				
<u> </u>	スペクトルデータ ¹ H NMR(CDC1 ₃ , 300MHz) δ ppm: 1, 47(t, J=7, 1Hz, 3H), 1, 50(s, 3H), 1, 56(t, J=6, 9Hz, 3H), 2, 56(s, 3H), 2, 80-3, 18(m, 2H), 2, 96(d, J=13, 4Hz, 1H), 3, 33(d, J=13, 4Hz, 1H)								
), 3. 67(t, J=5	3n/, 2, 50-3, 15 (m, 2n/ 5, 4Hz, 2H), 4, 00 (q, J=7 45 (m, 2H), 9, 07 (s, 1H)	. OHz, 2H), 4, 28 (q, J=7, OHz, 2H), 7, 14-7, 3	. in 2(m						
実施例56	目的化合物	出 発 化 合 物	方法	収率,%	性状/融点/その他				
Bt0 OBt	Me OH	NON Me BtO OBt Me	С	7 6	淡黄色粉末結晶 mp 112-116℃ 吸湿性				
スペクトルデ ¹ H NMR(CDC1; , 3H), 3, 00-3, 9(q, J=7, 0Hz,		t, J=6.9Hz, 3H), 1.57(t, J=6.9Hz, 3H), 1.9 , 4.02(q, J=6.9Hz, 2H), 4.10-4.25(m, 2H), .25-7.52(m, 6H), 9.08(s, 1H).	2296, 16		87, 2982, 2936, 2610, 33, 1044, 704.				

[0287]

【表157】

実施例57	目的化合物	出 発 化 合 物	方法	収率、%	性状/融点/その他
Eto Bto E	t0 ₂ C CO ₂ Bt	$\begin{array}{c c} & & & \\ & & & \\ \text{Bt0} & & \text{C1} \end{array}, \text{Et0}_{2} \\ \hline \\ \text{C} & & \\ \hline \\ \text{OBt} \end{array}$	B Pla	6 5	黄色顆粒状結晶 mp 94-95℃
スペクトルデ IH NMR(CDC1, , J=7, OHz, 3H) , 3H), 7, 26(s,		t, J=7.1Hz, 6H), 1.41(t, J=7.0Hz, 3H), 1.5 J=7.0Hz, 2H), 4.20-4.40(m, 6H), 7.17-7.2 , 7.41(s, 1H), 9.08(s, 1H).	1613, 15	05, 1458, 12	88, 2936, 2238, 1740, 29, 1042, 851, 704, 567
実施例 5 8	目的化合物	出 発 化 合 物	方法	収率,%	性状/融点/その他
Eto OBt	Et CO ₂ Mc	$\begin{array}{c c} & & & \text{Bt} \\ & & & \text{N} \\ & & & \text{N} \\ & & & \text{CO}_2 \text{Me} \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & \\ & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\$	B Pla	4 8	茶褐色油状
スペクトルデ ¹ H NMR(CDC1, , 3H), 1, 56(t, , 2H), 3, 31(d, , 0Hz, 2H), 7, 1	3, 300MHz) δ ppm:1, 21(J=6, 9Hz, 3H), 2, 62(t, J=13, 2Hz, 1H), 3, 66(s	t, J=7. 1Hz, 3H), 1.47(s, 3H), 1.49(t, J=7. J=7.5Hz, 2H), 2.84-3.12(m, 3H), 3.17-3.2 3H), 4.02(dq, J=1.7,7.0Hz, 2H), 4.28(q, 45(m, 2H), 9.06(s, 1H).	OHz 66 (m J=7		

[0288]

【表158】

実施例59 目的	化合物	出発化合	物 方	法 収率,	% 性状/融点/その他
BtO OEt Ne	CO2Me EtO	NON Et NOBt NE	CO₂Me	6.5	白色粉末結晶 mp 137-151℃

スペクトルデータ

IR(KBr) ν cm⁻¹:3423, 2982, 2937, 2361, 2341, 1724, 1610, 1568, 1537, 1498, 1460, 1439, 1367, 1315, 1232, 1205, 1032, 927, 893, 858, 827, 765, 704, 669, 569, 418.

実施例60 目的化合物	出 発 化 合 物	方法	収率、%	性状/融点/その他
RtO OBt Me CO ₂ H	B10 OBt Et CO 2Me	D P3 (To1, Bt0H- H ₂ O)	42	淡黄色粉末結晶 mp 156-157℃

IR(KBr) v cm⁻¹:3423, 2986, 2935, 2538, 2363, 2204, 1923, 1738, 1707, 1612, 1572, 1572, 0Hz, 3H), 1, 56(t 1539, 1500, 1460, 1398, 1365, 1309, 1232, 173, 10(m), 1, 58(s, 3H), 2, 67(t, J=6, 6Hz, 2H), 2, 98(d, J=7, 0Hz, 3H), 1, 56(t 1539, 1500, 1460, 1398, 1365, 1309, 1232, 1111, 1045, 935, 904, 829, 787, 769, 704, 2H), 3, 30(t, J=6, 8Hz, 2H), 3, 39(d, J=13, 1Hz, 1H), 3, 98(q, J=7, 0Hz, 2H), 4, 27(q, J=7, 0Hz, 2H), 7, 13-7, 30(m, 4H), 7, 30-7, 45(m, 2H), 9, 07(s, 1H).

[0289]

【表159】

実施例 6 1	目的化合物	出 発 化 合 物	方法	収率、%	性状/融点/その他
iPr0	OH OH	iPro iPro . OH	B (PdCl ₂ (PPh ₈) ₂) P1a	4 5	油状物質
スペクトルデ ¹ 月 NMR(CDC1, 3日), 3, 12(d, 4, 74(dt, J=6.	 ₃ , 300MHz) & ppm: 1, 37(, J=12, 9Hz, 1H), 3, 21(d	d, J=6. OHz, 6H), 1. 47 (d, J=6, OHz, 6H), 1, , J=12. 9Hz, 1H), 4. 49 (dt, J=6, 0, 6, OHz, 1 32 (л, 3H), 7. 40-7. 73 (л, 4H), 9. 04 (s, 1H)	75(s HD,		
実施例62	目的化合物	出発 化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
EtO OEt	0 0CH ₈	BLO OBt , OCHS	B (PdCl ₂ (PPh ₃) ₂) P 1a	96	油状物質
スペクトルデ ¹ H NMR(CDC1 , 3H), 3, 18(d, , 2H), 4, 27(q, , 1H), 7, 25-7.		t, J=7, 2Hz, 3H), 1, 56(t, J=7, 2Hz, 3H), 1, , J=12, 0Hz, 1H), 3, 71(s, 3H), 4, 03(q, J=7 J=16, 6Hz, 1H), 4, 46(d, J=16, 6Hz, 1H), 7, m, 2H), 9, 07(s, 1H).	65(s , 2Hz 11(s		

[0290]

【表160】

実施例63 目的化合物	出発化合物	方法	収率 %	性状/融点/その他
Bto OBt OH	BtO OBt OCH3	D P3 (Bt ₂ 0)	3 4	白色結晶 mp=119℃

スペクトルデータ

 $^{1}\mathrm{H}$ MMR (CDC1 $_{3}$, 300MHz) σ ppm: 1. 48(t, J=7, 2, 3H), 1. 56(t, J=6, 9Hz, 3H), 1. 73(s, 3 H), 3. 20(d, J=13, 5Hz, 1H), 3. 32(d, J=13, 5Hz, 1H), 3. 94–3. 99(m, 2H), 3. 97(q, J=6, 9Hz, 2H), 4. 27(q, J=7, 2Hz, 2H), 4. 44(d, J=14, 0Hz, 1H), 4. 51(d, J=14, 0Hz, 1H), 6. 99(s, 1H), 7. 26–7. 31(m, 4H), 7. 39–7. 42(m, 2H), 9. 10(s, 1H).

IR (KBr) ν cm⁻¹:3424, 3063, 3030, 2984, 2936, 2728, 2513, 2226, 1890, 1738, 1613, 1576, 1501, 1472, 1441, 1368, 1235, 1109, 1032, 934, 855, 772, 704.

実施例 6 4	目的化合物	出 発 化 合 物	方法	収率, %	性状/融点/その他
iPr0 iPr0		iPr0 + OEt	B Pla	4 9	油状物質

[0291]

【表161】

実施例 6 5	目的化合物	出発 化合物	方 法	収率, %	性状/融点/その他
iPr0 iPr0		iPrO iPrO OBt	D P3 (Bt ₂ 0)	8 5	mp 199.5-200℃

| TR (KBr) ンcm⁻¹: 3422, 2982, 2936, 2814, 2681, 2519, 2213, 1908, 1719, 1609, 1541, 1719, 1609, 1541, 1719, 17

実施例66	目的化合物	出 発	化合物	方 法	収率, %	性状/融点/その他
HN NO NO EtO	O DEt		OBt OBt	B (PdCl ₂ (PPh ₈) ₂) Pla	23	油状物質

スペクトルデータ

H NNR(CDC1₈, 300MHz) & ppm: 1. 26(t, J=7. 1Hz, 3H), 1. 31(s, 3H), 1. 32(t, J=7. 1Hz, 3H), 1. 31(s, 3H), 1. 32(t, J=7. 1Hz, 3H), 1. 32(t, J=7. 1Hz, 3H), 1. 74-1. 89(m, 2H), 1. 98-2. 04(m, 2H), 2. 33-2. 53(m, 3H), 3. 03(d, J=13. 5Hz, 1 Hz, 2H), 3. 19(d, J=13. 5Hz, 1 Hz, 2H), 4. 35(s, 1H), 3. 35-3. 42(m, 1H), 4. 14(q, J=7. 1Hz, 2H), 4. 35(s, 1H), 4. 37(s, 1H), 7. 24-7. 34(m, 5H), 8. 40(m, 1H Hz, 2H), 4. 35(s, 1H), 4. 37(s, 1H), 7. 24-7. 34(m, 5H), 8. 40(m, 1H Hz, 2H), 4. 35(s, 1H), 4. 37(s, 1H), 7. 24-7. 34(m, 5H), 8. 40(m, 1H Hz, 2H), 4. 35(s, 1H), 4. 37(s, 1H), 7. 24-7. 34(m, 5H), 8. 40(m, 1H Hz, 2H), 4. 35(s, 1H), 4. 37(s, 1H), 7. 24-7. 34(m, 5H), 8. 40(m, 1H Hz, 2H), 4. 35(s, 1H), 4. 37(s, 1H), 7. 24-7. 34(m, 5H), 8. 40(m, 1H Hz, 2H), 4. 35(s, 1H), 4. 37(s, 1H), 7. 24-7. 34(m, 5H), 8. 40(m, 1H Hz, 2H), 4. 35(s, 1H), 4. 37(s, 1H), 7. 24-7. 34(m, 5H), 8. 40(m, 1H Hz, 2H), 4. 35(s, 1H), 4. 37(s, 1H), 7. 24-7. 34(m, 5H), 8. 40(m, 1H Hz, 2H),
 $IR(neat) \nu cm^{-1}: 3380, 2982, 2814, 2214,$

[0292]

【表162】

実施例67	目的化合物	出 発 化 合 物	方法	収率,%	性状/融点/その他
NH2 Y NH2 Y NO2	COOBt	$N \cap N \cap N \cap C1$, $N \cap C00Et$	B THF Pd(#3P)2C12 Pla	7 6	油状物質
スペクトルデ ¹ H NMR (CDC1)), 1, 91-2, 19 3, 20 (d, J=13, , 8, 54 (s, 1H).	 3, 250MHz) & ppm:1, 21 ((m, 2H), 2, 29–2, 42 (m, 3 , 5Hz, 1H), 3, 30–3, 42 (m	t, J=7. OHz, 3H), 1. 35(s, 3H), 1. 72-1. 90(n H), 3. 03(d, J=13. 5Hz, 1H), 3. 15-3. 23(m, J , 1H), 3. 48(q, J=7. 0Hz, 2H), 7. 20-7. 34(m,	: 2858, 28 a, 2H : 1579, 15 lH), : 1124, 10	16, 2361, 23 04, 1454, 13	60, 3314, 3175, 2982, 339, 2216, 1728, 1620, 75, 1329, 1263, 1180, 4, 875, 800, 758, 702.
実施例 6 8	目的化合物	出 発 化 合 物	方法	収率,%	性状/融点/その他
NH ₂	N N — СООН	NF12 NO2 NOCOOBt	D Pla	29	黄色結晶 mp 137-143℃
スペクトルラ ¹ H NMR (DMSO , 2, 12-2, 386 , 42(m, 2H), 8		2(s, 3H), 1, 45-1, 68(m, 2H), 1, 83-1, 99(m,), 3, 21-3, 35(m, 1H), 7, 29-7, 40(m, 5H), 8, , 1H).	2341. 22	212, 1701, 16	62, 3281, 2939, 2363, 322, 1583, 1508, 1325, 68, 960, 879, 800, 756,

[0293]

【表163】

実施例 6 9	目的化合物	出発化合物	方 法	収率,%	性状/融点/その他
MeO OMe	V ∞×0 - Me	N ○ N C1	B (THF) P1b P3 (Et ₂ O)	2 0	
スペクトルラ		- ett) 9 99/2 20) 2 71/2 20) 4 66/-	an/	•	1
7. 07 (d, J=8.	а, 250мнz) о руш: 1. 85(5Hz, 2H), 7. 19(d, J=8. 5	s, 6H), 2. 28(s, 3H), 3. 71(s, 3H), 4. 06(s, Hz, 2H), 7. 23(s, 1H), 7. 29(s, 1H), 9. 10(s	, 1H)		
実施例70	目的化合物	出 発 化 合 物	方 法	収率, %	性状/融点/その他
Bio	NRt ₂ OBt C1 C1	EtO OBt . CI CI	B (THF) P1b P3 (Bt ₂ G)	1 7	
3H), 1.57(t,	 3, 250MHz) δ ppm:1. 19(J=7Hz, 3H), 2. 89-2. 98((t, J=7. 05Hz, 6H), 1. 46(s, 3H), 1. 53(t, J= m, 5H), 3. 20(d, J=13. 3Hz, 1H), 4. 08(q, J= m, 4H), 7. 48-7. 49(m, 1H), 9. 08(s, 1H)	: 1566, 1 7Hz, : 933, 80		080, 2934, 2212, 1612, 163, 1288, 1111, 1030,

[0294]

【表164】

実施例71	目的化合物	出発 化	化 合 物	方法	収率, %	性状/融点/その他
Bto OBL	N COOBt	NON CI OBt	N COOBt	B Pla P3 (B1 ₂ 0)	7 4	白色結晶 mp 118-119℃
1H), 3, 22 (d,	データ 3日 NMR (CDC1 3, 3日). 1, 52 (t, J= 2, 10 (m, 2H), 2, 29-2, 62 J=13, 5Hz, 1H), 3, 35-3, 8 (q, J=6, 9Hz, 2H), 6, 93	6, 9Hz, 3H), 1, 57(t, 3 (m, 3H), 3, 04(d, J=18 54(m, 1H), 4, 09(q, J=	=6. 9Hz, 2H), 4. 14 (g, J	92(2212, 17 (m. 1437, 13 =7. 1111, 10	32, 1614, 15 96, 1371, 13 45, 1020, 95	23, 2984, 2932, 2800, 68, 1537, 1498, 1473, 05, 1259, 1228, 1194, 4, 931, 860, 827, 788,
実施例72	目的化合物	出発 4	化合物 '	方法	収率、%	性状/融点/その他
BtO OBt	COORT	BLO OBt	© © C00€t	B (THF) PdC12(PPh8)2 P1a P1b	2 7	
J=7, OHz, 3H 6, 91 (s, 1H),	データ g. 250MHz) & ppm: 1. 430 J. 3. 65 (q, J=7. 0Hz, 2H) J. 25 (s, 1H), 7. 40-7. 47 J=8. 2, 1. 7Hz, 1H), 8. 57	, 4. 26(q, J=7. OHz, 21 (m, 3H), 7. 57(d, J=8.	H), 4. 44 (q, J=7. 2Hz, 2 . 2Hz, 1H), 7. 72–7. 76 (2210, 17 5 (t : 1365, 13 H). : 933, 842	22, 1612, 15 19, 1280, 12	23, 2986, 2363, 2341, 602, 1458, 1440, 1396, 34, 1176, 1107, 1028, 29, 692, 669, 650.

実施例73 目的化合物 出発化合物 方 法 収率.% 性状/融点/その他 В Pla P3 CO₂Et 褐色油状 68 01 CO_2Bt (MeOH) BtÓ EtÓ ÖBt OBt スペクトルデータ $\begin{array}{l} ^{1}\text{H} \ \text{NMR} \ (\text{CBC1}_{3}, 300\text{MHz}) \ \delta \ \text{ppm} : 1.\ 25 \ (t,\ J=7.\ 1\text{Hz},\ 3\text{H}),\ 1.\ 52 \ (t,\ J=6.\ 9\text{Hz},\ 3\text{H}),\ 1.\ 56 \ (t,\ J=6.\ 9\text{Hz},\ 3\text{H}),\ 1.\ 50 \ (t,\ J=6.\ 9\text{Hz},\ 3\text{H}),\ 1.\ 52 \ (t,\ J=7.\ 1\text{Hz},\ 2\text{H}),\ 1.\ 52 \ (t,\ J=7.\ 1\text{Hz},\ 2\text{H}),\ 1.\ 52 \ (t,\ J=7.\ 1\text{Hz},\ 2\text{H}),\ 1.\ 52 \ (t,\ J=6.\ 9\text{Hz},\ 3\text{Hz},\ 収率. % 実施例74 出 発 化 合 物 性状/融点/その他 目的化合物 方 法 **橙黄色粉末結晶** mp 193-197℃ D P3 (MeOH) 7 co_2 Et EtÓ Ößt | IR(KBr) ν cm⁻¹:3476, 2938, 2220, 1690, 1609, 1497, 1460, 1238, 1209, 1030, 932, 70 2, 666. スペクトルデータ $\begin{array}{l} ^{1} \text{H } \text{NMR}(\text{CDC1}_{3}\text{-DMSO}^{-1}\textbf{d}_{6}(5:1) + \textbf{D}_{2}\textbf{O}, 300\text{MHz}) \quad \mathcal{S} \text{ ppm}: 1, 52(t, J=6. 9\text{Hz}, 3\text{H}), 1, 56(t, J=6. 9\text{Hz}, 3\text{H}), 1, 81(m, 2\text{H}), 2, 03(m, 2\text{H}), 2, 34(tt, J=3. 9, 11. 3\text{Hz}, 1\text{H}), 2, 55(dt, J=2. 5, 11. 3\text{Hz}, 1\text{H}), 2, 70(dt, J=2. 8, 11. 3\text{Hz}, 1\text{H}), 2, 88-2. 95(m, 1\text{H}), 3, 06-3, 25(m, 3\text{H}), 3, 98(dd, J=6. 0, 8, 8\text{Hz}, 1\text{H}), 4, 04(q, J=6. 9\text{Hz}, 2\text{H}), 4, 27(q, J=7. 0\text{Hz}, 2\text{H}), 7, 17-7. 50(m, 5\text{H}), 9, 03(s, 1\text{H}). \end{array}$

[0296]

[0295]

【表166】

【表165】

実施例75	目的化合物	出 発	化 合	物	力	法	収率,	%	性状/融点/その他
EtC OBt	I Me N 0 0 02H	Bt0 OBt	Me N. Me	~~~0^^C0 ₂ H	PdC1	B 2(PPh3)3 P1b P2	2 ()	アモルファス
. 8Hz, 3H), 2. (z, 1H), 3, 80(r	「一夕」 3+D ₂ 0, 300MHz) るppm: 1 56(s, 3H), 2, 93(d, J=13 n, 2H), 3, 90(q, J=7, 1Hz 15-7, 48(m, 6H), 9, 05(. 1Hz, 1H), 2. 98-3. , 2H), 4. 13(br. s, 2	22 (m. 2H)	, 3. 39(d. J=13), 1H :	IR(KBr) 1611, 15			95, 2986, 2940, 2216, 32, 934, 828, 766, 706.
実施例76	目的化合物	出発	化合	物	<i>t</i> .	i 法	収率,	%	性状/融点/その他
,,,		,,~\		0		_	١.,	_	SELINAL de

実施例76 目的化合	物 出発化合物	方 法	収率,%	性状/融点/その他
MeO OMe O	DEt MeO CI NO OBt	B Pla	97	油状物質

IR (neat) \$\nu\$ cm\$^1:3437, 2934, 2809, 2463, 2361, 2214, 1892, 1730, 1616, 1570, 1537, 1.1, 188-2, 08 (m, 2H), 2, 33-2, 57 (m, 3H), 3, 05 (d, J=13, 2Hz, 1H), 3, 28 (d, J=13, 2Hz, 1H), 3, 26-3, 30 (m, 1H), 3, 41-3, 45 (m, 1H), 3, 86 (s, 3H), 4, 06 (s, 3H), 4, 14 (q, J=7, 2 Hz, 2H), 7, 22-7, 37 (m, 7H), 9, 10 (s, 1H)

[0297]

【表167】

実施例77	目的化合物	出 発 化 合 物	方法	収率, %	性状/融点/その他
MeD OMe	N OH	MeO OMe OEt	P3 (Bt 20)	5 8	mp 213℃
スペクトルラ 1H NMR (DMSO , 2, 21-2, 250 3, 19 (d, J=13 4H), 7, 32-7.		.6(s, 3H), 1, 56-1, 68(m, 2H), 1, 83-1, 93(m), 3, 01(d, J=13, 5Hz, 1H), 3, 12-3, 15(m, 1 n, 1H), 3, 83(s, 3H), 3, 96(s, 3H), 7, 17-7, 2	2940, 28	34, 2573, 22 45, 1497, 14 33, 1181, 11	88, 3524, 3063, 2982, 14, 1898, 1723, 1703, 52, 1427, 1368, 1302, 30, 1030, 993, 959, 851
実施例78	目的化合物	出 発 化 合 物	方 法	収率. %	性状/融点/その他
		N ⇔N O	В	7 8	油状物質
	N OBt	NOTCI, NYNOBE	(PbCl ₂ (PPh ₃) ₂) Pla	7 8	1111/(12) 594
NO N	データ 3. 360MHz) δ ppm: 1. 26 (m, 2H), 2. 40-2. 54 (m, 3 . 5Hz, 1H), 3. 39-3. 44 (m, 3 8. 2, 4. 2Hz, 1H), 8. 29 (d)	(t, J=7, 1Hz, 3H), 1, 66(s, 3H), 1, 82-1, 94(h), 3, 05(d, j=13, 5Hz, 1H), 3, 24-3, 31(m, 1 H), 4, 15(q, J=7, 1Hz, 2H), 7, 26-7, 38(m, J=8, 2, 2, 0Hz, 1H), 9, 27(dd, J=4, 2, 2, 0	(PbCl ₂ (PPh ₃) ₂) P1a IR(neat) ν cm ⁻¹ :34	137, 2982, 2934, 2811, 128 1601 1557 1541

-164-

実施例79	目的化合物	出 発 化 合 物	方 法	収率, %	性状/融点/その他
Bt0 OBt	N N CCOOH	BtO OBt COORT	D Pla P3 (Et ₂ 0)	7 8	淡黄色結晶 189-200℃(分解)
スペクトルラ H), 2. 50-2. 6), 3. 32(d, J= z, 2H), 6. 97(———— 3H), 1, 57(t, J= 9(m, 2H), 2, 70-2, 85(m, 13, 2Hz, 1H), 3, 40-3, 55	300MHz) & ppm: 1.47(s, 1H), 1.48(t, J=6.9 6, 9Hz, 3H), 1.80-2.02(m, 2H), 2.07-2.30(1H), 2,97(d, J=13.2Hz, 1H), 3.23-3.34(m (m.1H), 3.96(q, J=6.9Hz, 2H), 4.29(q, J=6.11(s, 1H), 7.27-7.35(m, 3H), 9.20(s, 1H)	.m, 2 : 1716, 16 n, 1H : 1292, 12 S. 9H : 852, 829	ν cm ⁻¹ :34 108, 1541, 15 161, 1228, 11 1, 663, 570, 5	23, 2982, 2934, 2208, 310, 1458, 1398, 1361, 90, 1111, 1033, 935, 316, 413.
実施例 8 0	目的化合物	出 発 化 合 物	方 法	収率. %	性状/融点/その他
RtO ORt	Z N N Me	NH2 N N N CO ₂ Bt C1 Me CO ₂ Bt	B Pla D P3 (BtOH)	1 6	淡黄色粉末結晶 mp 219-223℃
1H), 3, 23 an		t, J=7, 1Hz, 3H), 1, 42(s, 3H), 1, 45-1, 60(n H), 3, 06(d, J=13, 5Hz, 1H), 3, 23(d, J=13, 5 Hz, 2H), 3, 99(q, J=7, 0Hz, 2H), 4, 10-4, 25(7(s, 1H), 7, 20-7, 40(m, 5H),	2222, 16 1, 6H 1202, 10 Hz,	99, 1620, 15	183, 3200, 2980, 2361, 170, 1497, 1447, 1236,

[0299]

【表169】

実施例81	目的化合物	出 発 化 合 物	方 法	収率, %	性状/融点/その他
E10 OB1	H N CO ₂ Bt	$\bigcup_{Bt0}^{NON} c_1, \bigcup_{C0_2 Et}^{H}$	B P1b P3 (BtOH-H ₂ O)	6 5	白色粉末結晶 mp 158-159℃
スペクトルデ ¹ H NMR (CDC1 ₂ , J=7. OHz, 3H), 3. 68(q, J=, 4Hz, 1H), 6. 8		t. J=7. 1Hz. 3H), 1, 37(t, J=7. 0Hz. 3H), 1, 5 2H), 2, 80(m, 2H), 2, 95-3, 01(m, 2H), 3, 31(7, 1Hz, 2H), 4, 24(q, J=7, 0Hz, 2H), 6, 78(t, 1H), 7, 23(s, 1H), 9, 06(s, 1H).	1742, 16	ν cm ⁻¹ :32 602, 1456, 12	79, 2984, 2947, 2222, 34, 1198, 1038, 749.
実施例 8 2	目的化合物	出 発 化 合 物	方法	収率,%	性状/融点/その他
Bt0 OE	H CO ² H	Bto OBt N CO ₂ Bt	D	6 0	淡黄色粉末結晶 ๗ 157-159℃
スペクトルデ ¹ H NMR (CDC1, , 70(m, 4H), 3, 23(q, J=6, 9H; 7, 11(s, 1H), 7		t, J=6, 9Hz, 3H), 1, 53(t, J=7, 0Hz, 3H), 2, 4), 3, 56(q, J=7, 0Hz, 2H), 3, 50-3, 75(m, 4H) 6, 77(t, J=7, 2Hz, 1H), 7, 03(d, J=7, 7Hz, 2H (s, 1H), 9, 05(s, 1H)	1498, 13		.89, 2982, 2224, 1615, 36, 696, 654.

[0300]

【表170】

実施例83	目的化合物	出発化合物	方法	収率,%	性状/融点/その他
Rt0 OEt	N CO ₂ Et	Bto OBt C1 CO2Et	B P1b P3 (EtOH)	9 4	白色粉末結晶 up 152-153℃
スペクトルラ 1H NMR(CDC1 , J=7. 1Hz), 1 . 20(m, 2H), 3 , 4, 15(q, J=7 (s, 1H).		t, J=7, 1Hz, 3H), 1, 50(t, J=6, 9Hz, 3H), 1, 5 2, 10(m, 2H), 2, 44(m, 1H), 2, 63(m, 2H), 3, 0 3, 50(2d, J=14, 8Hz, 2H), 3, 77(q, J=6, 9Hz, 0Hz, 2H), 7, 00(s, 1H), 7, 10-7, 35(m, 5H), 9	: 1730, 16 3(t : 754. 6-3 : 2H) :		37, 2965, 2812, 2209, 29, 1196, 1040, 860,
実施例84	目的化合物	出発化合物	方法	収率,%	性状/融点/その他
Bt0 OEt	N CO ₂ H	BtO OEt O-CO2Et	D (BtOH-THF)	5 7	淡黄色粉末結晶 mp 279-281℃ (dec)

IR(KBr) \(\nu\) cm^-1:3424, 2948, 2816, 2214, 1914, 1715, 1612, 1570, 1543, 1499, 1456, 124 (m, 4H), 2, 50-2, 85 (m, 3H), 3, 10-3, 25 (m, 2H), 3, 29(2d, J=15, OHz, 2H), 3, 53(2d, J=15, OHz, 2H), 3, 95 (q, J=6, 9Hz, 2H), 4, 10 (q, J=7, OHz, 2H), 7, 05-7, 40 (m, 6H).

[0301]

【表171】

実施例 8 5	目的化合物	出発化合物	方法	収率,%	性状/融点/その他
	OH OH	NON O OBt	D P3 (⅓/J- µ- Bt ₂ 0)	3 4	mp 179°C
スペクトルデ ¹ H MMR(CDC1 ₃ 2.51-2.65(m.), 3.43-3.49(3.1.8Hz.1H),		s, 3H), 1, 87-1, 98 (m, 2H), 2, 06-2, 15 (m, 2 , 1H), 3, 27-3, 34 (m, 1H), 3, 32 (d, J-13, 2H H), 7, 56 (dd, J-8, 3, 4, 2Hz, 1H), 8, 24 (dd, , 1H), 9, 53 (s, 1H)	2517, 23	361, 2342, 22 541, 1456, 13	26, 2930, 2803, 2691, 14, 1910, 1717, 1601, 72, 1337, 1219, 1188,
実施例86	目的化合物	出 発 化 合 物	方法	収率, %	性状/融点/その他
N≈N	_			1	
ON N	N OBt	NON CI NOBI	B P1d	5 8	油状物質

[0302]

【表172】

実施例87 目的化合物	田 発 化 合 物	方法	収率, %	性状/融点/その他
NON OH	NÔN OB:	D P3 (⅓⅓-₩- Et ₂ 0)	4 8	mp>201℃

スペクトルデータ

 $^{1}\mathrm{H}$ MMR(CD_0OD, 300MHz) & ppm: 1. 79(s, 3H), 1. 79–1. 86(m, 2H), 2. 00–2. 11(m, 2H), 2. 37–2. 44(m, 1H), 2. 76–2. 84(m, 2H), 3. 04(d, J=13. 0Hz, 1H), 3. 27(s, 6H), 3. 37(d, J=13. 0Hz, 1H), 3. 47–3. 54(m, 2H), 7. 22–7. 24(m, 3H), 7. 43–7. 45(m, 2H), 7. 56(d, J=9. 6Hz, 1H), 7. 99(d, J=9. 6Hz, 1H), 8. 82(s, 1H)

IR (KBr) ν cm⁻¹:3424, 3029, 2932, 2818, 2513, 2363, 2214, 1942, 1699, 1613, 1557, 1534, 1418, 1402, 1385, 1333, 1262, 1202, 1128, 982, 937, 837, 748, 702, 656, 552, 529

MS m/z 444([M+H]+)

実施例8	8 目的化合物	出	発 化	合	物	方	法	収率,%	性状/融点/その他
Bto	OEt N CO &							2 0	灰色粉末固体 mp 167-188°C (dec)(BtOH)

スペクトルデータ

 $\begin{array}{l} \text{1H NMR (CDC1}_3, 300\text{MHz}) \ \delta \ \text{ppm:} \ 1, 46 \ (t, \ J=7, 0\text{Hz}, 3\text{H}), \ 1, 57 \ (t, \ J=7, 0\text{Hz}, 3\text{H}), \ 2, 05 \ (b) \\ r \ d, \ J=14, 0\text{Hz}, 2\text{H}), \ 2, 40 \ (br \ t, \ J=12, 1\text{Hz}, 2\text{H}), \ 3, 05 \ (s, 2\text{H}), \ 3, 15 \ (br \ t, \ J=11, 9\text{Hz}, 2\text{H}), \ 3, 86 \ (m, 2\text{H}), \ 3, 90 \ (q, \ J=7, 0\text{Hz}, 2\text{H}), \ 4, 28 \ (q, \ J=7, 0\text{Hz}, 2\text{H}), \ 7, 02 \ (s, 1\text{H}), \ 7, 20-7, 50 \ (m, 6\text{H}), \ 9, 06 \ (s, 1\text{H}). \end{array}$

IR (KBr) ν cm⁻¹:3407, 2986, 2937, 2361, 2342, 2220, 1636, 1615, 1501, 1233, 1034, 704, 654

[0303]

【表173】

実施例 8 9	目的化合物	出発化合物	方 法	収率, %	性状/融点/その他		
Bt0 OBt	N CO ₂ Bt	EtO OEt , CO2Bt	B P1b	45	茶褐色粘稠性		
スペクトルデータ ¹ H NMR(CDC1 ₃ , 300MHz) δ ppm: 1, 28(t, J=7, 1Hz, 3H), 1, 44(s, 3H), 1, 49(t, J=7, 0Hz, 3H), 1, 57(t, J=7, 0Hz, 3H), 2, 73(m, 4H), 3, 02(m, 5H), 3, 23(s, 2H), 3, 29(d, J=13, 4 Hz, 1H), 4, 08(m, 2H), 4, 19(q, J=7, 1Hz, 2H), 4, 27(q, J=7, 0Hz, 2H), 7, 10-7, 45(m, 7H), 9, 07(s, 1H).							

実施例90	目的化合物	出 発 化 合 物	方法	収率、%	性状/融点/その他
Bto OEt	N CO ₂ H	EtO OBt Me N N - CO ₂ Rt	D	8 2	黄色粉末固体 ๗ 110-114℃

スペクトルデータ

¹H MMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ ppm: 1, 35 (s, 3H), 1, 41 (t, J=7, 0Hz, 3H), 1, 43 (t, J=7, 0Hz, 3H), 2, 60-2, 80 (m, 4H), 2, 80-3, 10 (m, 4H), 3, 03 (d, J=13, 4Hz, 1H), 3, 20 (s, 2H), 3, 22 (d, J=13, 4Hz, 1H), 4, 14 (m, 2H), 4, 28 (q, J=6, 9Hz, 2H), 7, 20-7, 50 (m, 7H), 9, 02 (s, 1H)

IR(KBr) ν cm⁻¹:3409, 2984, 2216, 1615, 1499, 1366, 1231, 1042, 704.

【0304】実施例91

[0305]

【化69】

$$\begin{array}{c|c}
N & N \\
\hline
N & N \\
E t O & Me
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
O \\
T + Bu$$

【0306】実施例8で製造したカルボン酸(389m

g, 0. 8 mmol), $C l C H_2 O C O - t - B u$ (138 µ 1、0.96 mm o l) およびDBV (13 2 μ 1、0.96 mm o l) のトルエン溶液 (10 m 1)を80℃で2時間撹拌した。反応液に水(40m 1)、EtOAc(40m1)を加え有機層を分離し た。抽出液を洗浄(飽和NaHCO。水溶液、10%ク エン酸水溶液、水)、乾燥(Na2 SO4)、濃縮し、 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサ ン: EtOAc=4:1→2:3) で精製し、エステル 体をアモルファスとして得た(405mg、84%)。 [0307] ¹H NMR (CDC1₃, 300MH z) $\delta ppm:1.21$ (s, 9H), 1.45 (s, 3H), 1. 49 (t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 56 (t, J=7.0Hz, 3H), <math>1.73-1.94 (m, 2 H), 1.95-2.12 (m, 2 H),2. 37-2.62 (m, 3H), 3.04 (d, J=13. 3 Hz, 1 H), 3. 27 (d, J = 13. 3 Hz, 1 H), 3. 22-3. 32 (m, 1 H), 3. 4 4 (m, 1H), 4.03 (br q, J=7.0H)z, 2H), 4.28(q, J=7.0Hz, 1H), 5. 77 (s, 2H), 7. 16-7. 30 (m, 5 H), 7. 30-7. 40 (m, 2H), 9. 07(s, 1H).

実施例92

[0308]

【化70】

【0309】実施例39で製造した2-アミノ体(20 0mg、0. 48mmol) に42%HBF₄ 水溶液 (4ml) およびこん跡量のEtOHを加え-20℃に 冷却し、5.1MのNaNO₂ 水溶液(150μ1、 0.75mmo1)を加えた。ゆっくりと昇温し、反応 液が+20℃になる間に数回にわけて5.1MのNaN O₂ 水溶液 (1.55ml)、7.8MのNaNO₂ 水 溶液 (0.5 ml) を加えた。HBF₄ 水溶液 (2 m 1) 加え室温で30分間撹拌後、0℃で6N NaOH 水溶液と10%Na2 CO3 水溶液を液性が中性になる まで加えた。生成物をEtOAc(30m1×1、20 m1×1)で抽出し、抽出液を洗浄(飽和NaHCO3 水溶液)、乾燥(Na2 SO4)、濃縮した。残渣をシ リカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: EtO $Ac=1:0\rightarrow1/1$, D=11:0→30:1)で精製し、2-フッ素体(21m g、10%) を得た。

[0310] ¹H NMR (CDC1₃, 300MH

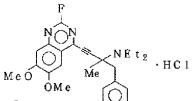
z) δ p p m : 1. 20 (t, J=7. 1 Hz, 6 H), 1. 48 (s, 3H), 2. 86-3. 05 (m, 5H), 3. 31 (d, J=13. 2 Hz, 1 H), 3. 84 (s, 3H), 4. 05 (s, 3H), 7. 17-7. 30 (m, 5H), 7. 32-7. 40 (m, 2 H).

19F NMR (CDCl₃, 280MHz) δppm:
 -49. 3

実施例93

[0311]

【化71】



【0312】実施例92で製造ビた2-フッ素体を用い 実施例2と同様な操作を行ない目的とする塩酸塩を白色 粉末結晶として得た(収率74%)。

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ p p m: 1. 67 (t, J=7.7Hz, 3H), 1. 69 (t, J=8.2Hz, 3H), 1. 96 (s, 3 H), 3. 25-3.55 (m, 2H), 3. 55-3. 80 (m, 4H), 3. 86 (s, 3H), 4. 0 6 (s, 3H), 7. 10-7.34 (m, 5H), 7. 37-7.50 (m, 2H), 12.90 (s, 1 H).

 19 F NMR (CDC1 $_3$, 280MHz) δ ppm: -49.4

IR (KBR) $v c m^{-1}$: 3 4 3 0, 2 9 8 0, 2 9 4 0, 2 4 5 0, 2 2 3 8, 1 6 1 8, 1 5 8 0, 1 5 4 9, 1 3 0 6, 1 2 4 2, 1 0 1 5, 1 0 0 1, 8 4 3, 7 7 0, 7 0 8.

m. p. 182-187 °C

実施例94

[0313]

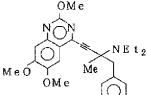
【化72】

【0314】実施例39で製造じた2-アミノ体(60 mg、0.14mmol)のピリジン(0.5ml)ー無水酢酸(0.5ml)溶液を一晩放置した後80℃で1時間加熱撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(ヘキサン:EtOAc=4:1→0:1)で精製し、目的とする2-アセチルアミノ体

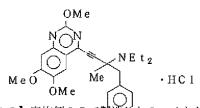
(24mg、36%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ p p m: 1. 20 (t, J=7.1Hz, 3H), 1. 46 (s, 3H), 2. 56 (b r s, 3H), 2. 85 -3.05 (m, 5H), 3. 30 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3. 84 (s, 3H), 4. 04 (s, 3H), 7. 12-7. 30 (m, 5H), 7. 30-7. 48 (m, 2H), 8. 14 (b r s, 1H). 実施例 9 5

【0315】 【化73】



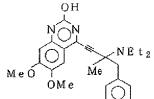
【0317】 【化74】



【0318】実施例95で製造でた2-メトキシ体を用い実施例2と同様な操作を行ない目的とする塩酸塩を白色粉末結晶として得た(収率78%)。

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1. 64 (t, J=7. 5Hz, 3H), 1. 71 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.95 (s, 3H), 3.33-3.90 (m, 4H), 3.59 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.90 (d, J=12.4Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 6.97 (br s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.25 -7.35 (m, 3H), 7.42-7.50 (m, 2H), 12.65 (br s, 1H). IR (KBr) ν cm⁻¹:3426, 2990, 2946, 2361, 1620, 1555, 1501, 1474, 1426, 1410, 1310, 1061, 1001, 860, 791, 708. m. p. 172-175 \mathbb{C} 実施例 97

【0319】 【化75】



【0320】実施例25で製造した2-クロロ体(360mg、0.82mmol)のベンゼン溶液(4ml)に $n-Bu_4$ N $^+$ Br $^-$ (30mg)と50%NaOH水溶液(3ml)を加え、48時間還流した。濃塩酸を加え中和した後、飽和NaHCO $_3$ 水溶液を加え生成物をEtOAc(20ml×2)で抽出した。抽出液を濃縮し、残渣にMeOH(15ml)を加え生成する沈殿物を濾取し、目的物である2-ヒドロキシ(2-オキソ)体(130mg、38%)を白色粉結晶として得た。

[0321] ¹H NMR (CDCl₃, 300MH z) δ ppm: 1. 19 (br peak, 6H), 1. 43 (s, 3H), 2. 40-3. 20 (br peak, 4H), 3. 09 (d, J=13. 5Hz, 1H), 3. 58 (d, J=13. 5Hz, 1H), 4. 00 (s, 3H), 4. 10 (s, 3H), 5. 66 (s, 1H), 6. 72-6. 85 (m, 2H), 7. 05-7. 20 (m, 3H), 7. 58 (s, 1H), 7. 64 (s, 1H).

実施例98 化合物2の製造

[0322]

【化76】

【0323】グリコール酸エチル(210mg、2.0 mmol)のDMF溶液(2ml)に室温で60%Na H(10mg、0.25mmol)と2-クロロ体1 (130mg、0.30mmol) を加え80℃に加熱 撹拌した。1時間後、さらにグリコール酸エチル620 mg (5. 96mmol), 60%NaH (240m g、6.0mmo1) および2-クロロ体1 (100m g、0.23mmo1)を加え室温で10分間撹拌し た。反応液に水とEtOAcを加え、水層を濃縮し、2 N NaOH水溶液(5ml)を加えた。室温で2時間 撹拌後、水層をE t 2O (10ml) で洗浄し10%ク エン酸水溶液(20ml)を加え中和した。生成物をE tOAc (20m1×2) で抽出し、乾燥 (Na2 SO 4)濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ ーで精製し目的とする2-(カルボキシメチル)オキシ 体2(46mg、16%)を得た。

2: 1 H NMR (CDCl $_{3}$, 250MHz) δ p p m: 1. 27 (t, J=7. 1Hz, 3H), 1. 55 (s, 3H), 3. 00-3. 25 (m, 5H), 3. 30 (d, J=15. 4Hz, 1H), 3. 70 (s, 3H), 3. 89 (s, 3H), 5. 00 (s, 2H), 6. 90 (s, 1H), 6. 99 (s, 1H), 7. 10-7. 40 (m, 5H), 12. 55 (br s, 1H).

実施例99

[0324]

【化77】

【0325】実施例11で製造したアルコール体(400 mg、1.47 mm o 1)の CH_2 $C1_2$ 溶液(6 m 1)に室温で無水フタル酸(327 mg、2.2 mm o 1)、トリエチルアミン(0.30 m 1、2.2 mm o 1)およびDMAP(44 mg、0.36 mm o 1)を加え12 時間撹拌した後、3 日間放置した。飽和NaH CO_3 水溶液(10 m 1)とE t OA c (30 m 1)を加え、よく撹拌した。混合物を濾過して得られる沈殿物と有機層を希塩酸で洗浄した際生じる沈殿物を合わせて水で洗浄すると目的とするハーフエステル体(336 mg、54%)が白色粉末固体として得られた。

[0326] 1 H NMR (DMSO-d₆, 300M Hz) δ ppm:1.91 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.63-7.80 (m, 4H), 9.05 (s, 1H), 13.35 (br s, 1H).

IR (KBr) $v cm^{-1}$: 3434, 2986, 294 0, 2477, 2234, 1912, 1730, 150 5, 1430, 1368, 1240, 1119, 107 3, 993, 918, 885, 801, 745.

m. p. 162-165°C

実施例100 【0327】

【化78】

【0328】実施例8で製造したカルボン酸(439mg、0.90mmo1)および $Et_3N(0.19m1$ 、1.37mmo1)のTHF溶液(15m1)を一5℃に冷却しi-BuOCOC1(0.126m1、0.99mmo1)を滴下し、0℃で5分間撹拌した後、シアナミド(63mg、1.50mmo1)を加えた。反応混合物を $-5\sim0$ ℃で30分間撹拌し室温まで徐々に昇温した後水を加え反応を停止した。生成物を $EtOAc(20m1\times2)$ で抽出し、乾燥(Na_2SO_4)濃縮した。残渣にEtOAcを加えて生じる固体をEtOAcで懸洗、濾取し目的とするアミド体(98mg、21%)を白色粉末結晶として得た。

[0329] ¹H NMR (CDCl₃ +D₂ O, 30 0MHz) δ ppm: 1. 46 (t, J=6.9Hz, 3H), 1. 56 (t, J=7.0Hz, 3H), 1. 65 (s, 3H), 2. 00-2. 30 (m, 4H), 2. 63 (m, 1H), 2. 78-3. 10 (m, 2H), 3. 20 (d, J=13.1Hz, 1H), 3. 44 (d, J=13.1Hz, 1H), 3. 58-3. 82 (m, 2H), 3. 93 (q, J=7.0Hz, 2H), 4. 27 (q, J=6.9Hz, 2H), 7. 04 (s, 1H), 7. 20-7. 50 (m, 7H), 9. 05 (s, 1H).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3395, 2984, 293 8, 2654, 2513, 2249, 2166, 172 5, 1613, 1543, 1499, 1460, 139 7, 1366, 1231, 1032, 706.

m. p. 141-145°C

実施例101

[0330]

【化79】

【0331】実施例60で製造したカルボン酸(100 mg、0.21mmol)のクロロホルム溶液(5 m 1)を-10 \mathbb{C} に冷却し、 $i-BuOCOCl(27 \mu$ 1、0.21mmol)とEt₃N(30μ 1、0.21mmol)を加え、15分間撹拌した。ノニルアルコール(50μ 1、0.28mmol)を加え、室温まで 30分かけて昇温し反応液を CH_2 Cl₂で希釈した。 有機層を洗浄($NaHCO_3$ 飽和水溶液、クエン酸水溶液、飽和食塩水)、乾燥($MgSO_4$)、濃縮した。残 渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: $EtOAc=15:1\rightarrow 3:1$)で精製し目的とするエステル体(45 mg、36%)を黄茶油状物質として得た。

[0332] ¹H NMR (CDCl₃, 300MH z) δ p p m : 0. 90 (t, J=6. 5Hz, 3 H), 1. 20-1. 70 (m, 26H), 2. 60 (t, J=6. 8Hz, 2H), 2. 90 (m, 4 H), 3. 20 (m, 2H), 4. 10 (m, 4H), 4. 30 (q, J=8. 6Hz, 2H), 7. 23 (m, 5H), 7. 38 (s, 1H), 7. 4 (s, 1H), 9. 05 (s, 1H).

IR (f i lm) $v c m^{-1}$: 2928, 2214, 1732, 1613, 1568, 1535, 1497, 1364, 1308, 1229, 1046, 934, 855, 702.

Rf=0.6 {ヘキサン: EtOAc=1:1, Silicagel 60F₂₅₄ (MERCK)}. 実施例102 【0333】 【化80】

【0334】実施例60で製造したカルボン酸(150 mg、0.32 mm o1)のジクロロメタン溶液(5 m 1)にN,N′ージシクロヘキシルカルボジイミド(74 mg、0.35 mm o1)、Nーヒドロキシスクシンイミド(40 mg、0.34 mm o1)を加えた。混合物を室温で1時間撹拌してから生じた沈殿物を濾別し、濾液を濃縮した。残渣をEtOH(7m1) およびジクロロメタン(7m1)で希釈し28% NH $_4$ OH水溶液を加え室温で1時間撹拌した。溶媒を留去したのち残渣をCH $_2$ C1 $_2$ (100 m1)に溶解し洗浄(飽和NaHCO $_3$ 水溶液、飽和食塩水)、乾燥(MgSO $_4$)、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHC1 $_3$:MeOH=50:1)で精製しアミド体(127 mg、81%)を赤茶色フォーム状物質として得た。

[0335] ¹H NMR (CDCl₃, 300MH z) δ p p m: 1. 24 (t, J=7.0Hz, 3 H), 1. 47 (t, J=7.0Hz, 3H), 1. 5 3-1.58 (m, 6H), 2.58 (m, 2H), 2.98 (m, 3H), 3.27 (m, 3H), 3.96 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.27 (q, J=7.0Hz, 2H), 5.30 (br s, 2H), 7.10-7.45 (m, 7H), 9.00 (s, 1H).

IR (KBr) $v \text{ cm}^{-1}$: 3347, 3187, 298 2, 2934, 2213, 1672, 1612, 147 4, 1366, 1308, 1231, 1202, 110 9, 1044, 934, 853, 702.

R f = 0. 5 {CHCl $_3$: MeOH=15:1, Silicagel 60F $_{254}$ (MERCK)} 実施例103

[0336]

[//zo1]

【化81】

【0337】実施例61で製造したアルコール体1 (35mg、0.086mmol) のジクロロメタン (2m

1) 溶液に室温下で無水コハク酸 (34mg、0.34 4mmol) ジメチルアミノピリジン (52mg、0. $043\,\mathrm{mm}\,\mathrm{o}\,1)$ 、トリエチルアミン($35\,\mathrm{mg}$ 、 $0.344\,\mathrm{mm}\,\mathrm{o}\,1)$ を加えて撹拌した。 8 日後、反応溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 Hex→クロロホルム〜メタノール系)と懸洗(溶媒、Et₂O)で精製して目的物2($17\,\mathrm{mg}$ 、39%)を得た。

目的物2

[0338] m. p. :175℃

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ p p m: 1. $43\sim1$. 47 (m, 2H), 1. 79 (s, 3 H), 2. 69 (s, 4H), 3. 42 (s, 2H), 4. 68-4. 75 (m, 1H), 4. 83-4. 91

【0340】実施例66で製造したニトロピリミジン体 $1(457\,\mathrm{mg},0.87\,\mathrm{mmol})$ のエタノール($10\,\mathrm{ml}$)溶液に亜鉛粉末($561\,\mathrm{mg}$)と $\mathrm{H_2}$ O($2\,\mathrm{ml}$)を加え還流した。5時間後、濾過した後、母液に $\mathrm{H_2}$ O($50\,\mathrm{ml}$)を加え、 EtOAc ($200\,\mathrm{ml}$)で抽出し、飽和食塩水で洗浄、乾燥($\mathrm{Na_2}$ SO $_4$)、濃縮後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー($\mathrm{Hex-EtOAc}$ 系)で精製し目的物 2($100\,\mathrm{mg}$ 、23%)を得た。

【0341】油状物質

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ p p m: 1. 26 (t, J=7. 2Hz, 3H), 1. 31 (t, J=7. 2Hz, 3H), 1. 38 (s, 3 H), 1. 75-1. 83 (m, 2H), 2. 00(m, 1H), 7. 22-7. 35 (m, 6H), 7. 46 (s, 1H), 8. 79 (s, 1H).

IR (KBr) v c m⁻¹: 3 4 2 6, 2 9 8 0, 2 9 3 6, 2 7 2 8, 2 5 2 3, 2 3 6 3, 2 2 3 4, 1 8 9 0, 1 7 4 0, 1 6 0 9, 1 5 7 4, 1 4 9 7, 1 4 3 7, 1 3 7 0, 1 3 1 4, 1 2 3 6, 1 1 5 5, 1 1 0 9, 1 0 8 2, 1 0 6 1, 9 5 5, 9 2 8, 8 3 5, 7 4 3, 7 0 2, 5 8 8, 5 6 9, 5 1 5.

実施例104

[0339]

【化82】

$$\begin{array}{c|c}
N & N \\
N & N \\
N & N \\
O & O
\end{array}$$
OE t

2. 0.4 (m, 2.H), 2. 3.4 - 2. 5.0 (m, 3.H), 2. 9.4 (d, J = 1.3.5 H z, 1.H), 3. 1.9 (d, J = 1.3.5 H z, 1.H), 3. 1.7 - 3. 2.2 (m, 1.H), 3. 3.5 - 3. 3.8 (m, 1.H), 3. 4.4 (s, 2.H), 4. 1.4 (q, J = 7.2 H z, 2.H), 4. 2.6 (q, J = 7.2 H z, 2.H), 4. 2.3 (s, 2.H), 5. 2.0 (m, 1.H), 7. 2.4 - 7.3.6 (m, 5.H), 8. 2.1 (s, 1.H). 1.R (neat) $v c m^{-1} : 3.3.4.9$, 3.2.4.3, 2.9.8.2, 2.9.3.6, 2.8.1.2, 2.3.6.7, 2.2.1.1, 1.7.3.0, 1.5.8.9, 1.4.6.8, 1.2.6.3, 1.1.8.8, 1.1.2.5, 1.0.4.6, 7.5.2, 7.0.2.

実施例105

[0342]

【化83】

$$E t O O E t O E t O O E t O O E t O O C C H)_{14}C H_3$$

【0343】実施例8で製造したイソニペコチン酸体1 (250mg、0.5mmol)のDMF (4ml)溶液中に1ーペンタデカノール (171mg、0.75mmol)のDMF (2ml)溶液を加え室温で撹拌した中にトリエチルアミン (152mg、1.5mmol)、1ーヒドロキシベンゾトリアゾール (101m

 \mathbf{g} 、 $0.75\,\mathrm{mm}\,\mathrm{o}\,1)$ 、 \mathbf{N} 、 \mathbf{N}' ージシクロヘキシルカルボジイミド($129\,\mathrm{mg}$ 、 $0.625\,\mathrm{mm}\,\mathrm{o}\,1$)を 氷浴下で加え、 $60\,\mathrm{C}$ で撹拌した。 3 時間後、滅圧濃縮して $\mathbf{N}\,\mathrm{a}\,\mathrm{H}\,\mathrm{CO}_3$ 飽和水溶液を加え、 $\mathbf{E}\,\mathrm{t}\,\mathrm{O}\,\mathrm{A}\,\mathrm{c}$ で抽出した後、飽和食塩水で洗浄、乾燥($\mathbf{N}\,\mathrm{a}_2\,\mathrm{SO}_4$)、濃縮して残渣($0.63\,\mathrm{g}$)を得た。これをシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー(展開溶媒Hex-EtOAc系)、懸洗(溶媒、 Et_2O)で精製して目的物の長鎖エステル体2(135mg,39%)を得た。

【0344】長鎖エステル体2

油状物質

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ p p m: 0. 88 (t, J=6.9Hz, 3H), 1. 26-1. 30 (m, 26H), 1. 45 (s, 3H), 1. 50 (t, J=7.2Hz, 3H), 1. 56 (t, J=7.2Hz, 3H), 1. 76-1. 88 (m, 2 H), 1. 97-2. 03 (m, 2H), 2. 32-2. 60 (m, 3H), 3. 05 (d, J=13.5Hz, 1 H), 3. 52~3. 30 (m, 1H), 3. 433. 48 (m, 1H), 4.03-4.10 (m, 4H), 4.28 (q, J=7.2Hz, 2H), 7.22-7.29 (m, 5H), 7.34-737 (m, 2H), 9.07 (s, 1H).

IR (neat) $v c m^{-1}$: 2926, 2855, 28 09, 2751, 2361, 2213, 1890, 17 32, 1613, 1497, 1456, 1397, 13 64, 1304, 1262, 1231, 1202, 11 28, 1046, 959, 934, 855, 760, 7 02, 440.

実施例106

[0345]

【化84】

【0346】実施例8で製造したイソニペコチン酸体1(268 mg、0.54 mm o 1)のTHF(20 m 1)溶液に-5℃下でクロルギ酸イソブチルエステル(88 mg、0.65 mm o 1)のTHF(1 m 1)溶液を滴下した。10分間撹拌の後トリエチルアミン(66 mg、0.65 mm o 1)のTHF(1 m 1)溶液を滴下して10分間撹拌した後、28%アンモニア水溶液(4 m 1)を滴下した。10分後、減圧濃縮して得られた残渣にNaHCO $_3$ 飽和水溶液(10 m 1)を加え、E t O A c(30 m 1)で抽出、飽和食塩水(10 m 1)で洗浄、乾燥(10 m 1)が洗浄、乾燥(10 m 10 で洗浄、乾燥(10 m 10 で精製し目的物のアミド体(10 m 10 を得た。

【0347】白色結晶

m. p. :198℃

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ p p m: 1. 45 (s, 3H), 1. 49 (t, J=6.9Hz, 3H), z, 3H), 1. 56 (t, J=6.9Hz, 3H), 1. 68-2. 04 (m, 4H), 2. 20-2. 30 (m, 1H), 2. 42-2. 46 (m, 1H), 2. 53-2. 57 (m, 1H), 3. 05 (d, J=13. 5Hz, 1H), 3. 28 (d, J=13. 5Hz, 1H), 3. 30-3. 35 (m, 1H), 3. 49-3. 53 (m, 1H), 4. 02 (q, J=6. 9Hz, 2H), 4. 28 (q, J=6. 9Hz, 2H), 4. 28 (q, J=6. 9Hz, 2H), 5. 39 (s, 1H), 5. 51 (s, 1H), 7. 22-7. 29 (m, 5H), 7. 34-7. 37 (m, 2H), 9. 07 (s, 1H).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3304, 3135, 298 0, 2938, 2814, 2367, 2209, 169 0, 1611, 1564, 1535, 1497, 145 8, 1360, 1310, 1231, 1109, 102 8, 932, 858, 826, 762, 704, 65 4.

実施例107

[0348]

【化85】

【0349】実施例8で製造したカルボン酸体1(250 mg、0.50 mm o 1)のN,N ージメチルホルムアミド溶液(6 m 1)にイソプロピルアミン(4 4 mg、0.75 mm o 1)、トリエチルアミン(152 mg、15 mm o 1)、1 ーヒドロキシビンゾトリアゾール(102 mg、0.75 mm o 1)、N,N ージシクロカルボジイミド(129 mg、0.625 mm o 1)を室温下で順次加えた後、50 でで撹拌した。 1 時間後、減圧濃縮した後、 $NaHCO_3$ 飽和水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、乾燥(Na_2SO_4)、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチルーメタノール系)、懸洗(溶媒:メタノールージエチルエーテル系)で精製して目的物 2(65 mg、24%)を得た。

[0350] m. p. : 149° C

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ p p m :

1. 14 (d, J=6.6Hz, 6H), 1. 45

(s, 3H), 1. 49 (t, J=7.2Hz, 3

H), 1.56 (t, J=6.9 Hz, 3 H), 1.77-2.11 (m, 5H), 2.37-2.57 (m, 2 H) , 3. 04 (d, J=13.5 Hz, 1H) , 3. 28 (d, J = 13. 5 Hz, 1 H), 3. 26 -3. 34 (m, 1H), 3.51-3.52 (m, 1H), 4. 0.2 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4. 09 (q, J=6.6Hz, 1H), 4.28 (q, J=7. 2 Hz, 2 H), 5. 2 2 - 5. 25 (m, 1) H), 7. 24-7. 26 (m, 5H), 7. 35-7. 36 (m, 2H), 9. 07 (s, 1H). IR (KBr) $v \text{ cm}^{-1}$: 3283, 3063, 297 6, 2936, 2811, 2211, 1730, 164 0, 1537, 1499, 1474, 1456, 136 4, 1231, 1202, 1128, 1111, 104 6, 853, 828, 702, 666, 569. 実施例108 化合物5の製造

【0351】 【化86】

下記スキームで製造を行なった。

【0352】1)水素化ナトリウム(460mg、11.5mmol、60% in oil)を乾燥ヘキサンで洗浄し、DMF(30ml)を加え、氷浴上撹拌した。化合物1(1.90g、9.8mmol)を加え室温で30分間撹拌後、プロパギルブロマイド(0.8ml、10.6mmol)を氷冷下加えた。室温で1時間

撹拌後、氷冷下水を加え反応を停止させ、生成物をエーテル(60m1)で抽出した。抽出液を乾燥、濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 2(1.51g,66%) を得た。

 $2: {}^{1}H NMR (CDCl_{3}, 300MHz) \delta p p$ m: 1. 46 (s, 9H), 2. 24 (t, J=2. 4) Hz, 1H), 4.36 (d, J=2.4Hz, 2H), 7.10-7.50 (m, 5H).

【0353】2) $PdCl_2$ (PPh_3) $_2$ (10mg、0.014mmol) $&PPh_3$ (15mg、0.056mmol)、のTHF溶液(7ml)を室温でしばらく撹拌した後、これに化合物1(250mg、1.1mmol)、4-3-ド-6,7-ジメトキシキナゾリン(3)(144mg、0.5mmol)、CuI(10mg、0.053mmol)および Et_3N (0.5ml、3.6mmol)を加え1時間還流後、室温で一晩放置した。反応液に NH_4 Cl 水溶液、Na HCO_3 飽和水溶液を加え、生成物をEtOAc で抽出した。抽出液を乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し化合物4(100mg、50%)を得た。

4: ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δppm:1.46(s, 9H), 3.96(s, 3H),
4.06(s, 3H), 4.80(s, 2H), 7.2
0-7.50(m, 7H), 9.09(s, 1H).
【0354】3)化合物3(100mg、0.245mmol)を氷冷上冷却し4N HCl AcOEt溶液

【0356】ジイソプロピルアミン(43mg、0.43mmol)のTHF溶液(2mM)に-78℃にて1.6M nBuLiへキサン溶液(0.268ml、0.43mmol)を滴下した。これを実施例33で得たアルコール体(100mg、0.287mmol)のTHF(1ml)溶液に加え、室温とした後、無水フタル酸(44mg、0.3mmol)を加えた。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、Et₂Oを注ぎ生じた結晶を濾取し、半エステル体(16.7mg、0.034mmol、収率12%)を得た。以後、

(2 m 1) を加えた。撹拌しながら 30 分以上かけて室温に昇温し、反応液を濃縮した。 $Et_2O(10m1)$ を加え、生成物を濾取した。残渣を $CH_2C1_2(40m1)-NaHCO_3$ 飽和水溶液(20m1)に分配し、 CH_2C1_2 層を乾燥、濃縮した。得られる残渣を $EtOAc-Et_2O$ で懸洗し、目的とする化合物 5(40mg,53%) を得た。

5: 1 H NMR (CDCl $_{3}$, 250MHz) δ p p m: 4.06 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.38 (d, J=2.4Hz, 2H), 6.98 (t, J=2.4Hz, 1H), 7.15-7.40 (m, 3H), 7.47 (t, J=7.9Hz, 2H), 7.72 (d, J=7.9Hz, 2H), 9.08 (s, 1H).

IR (KBr) $v c m^{-1}$: 3 3 9 5, 2 1 8 2, 1 7 9 0, 1 6 6 5, 1 5 7 6, 1 5 0 3, 1 4 3 1, 1 3 8 5, 1 3 0 0, 1 2 3 8, 1 1 1 5, 9 7 4, 8 4 5, 7 5 8.

実施例109

[0355]

【化87】

この半エステル合成法をエステル化A法と記す。

[0 3 5 7] ¹H NMR (CDC1₃, 2 5 0 MH z) δ p p m: 1. 9 5 (s, 3 H), 3. 4 7 (d, J=1 3. 7 H z, 1 H), 3. 6 2 (d, J=1 3. 7 H z, 1 H), 3. 9 9 (s, 3 H), 4. 0 0 (s, 3 H), 6. 9 8 (s, 1 H), 7. 3 6 - 7. 4 1 (m, 5 H), 7. 4 9 - 7. 6 0 (m, 4 H), 7. 9 3 - 8. 0 (m, 1 H), 8. 6 6 (s, 1 H).

実施例110

[0358]

【化88】

【0359】実施例33で得たアルコール体(100mg、0.29mmol)と無水コハク酸(45mg、0.29mmol)をエステル化A法にて反応を行い、目的物(19mg、0.042mmol、15%)を得た。

 1 H NMR (CDC 1 3, 250MH z) δ p p m: 1.83 (s, 3H), 2.68-2.79 (m, 4 H), 3.38-3.52 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.27-7.43 (m, 6H), 8.69

(s, 1H). 実施例111 【0360】 【化89】

【0361】実施例22で得たアルコー丸体(120mg、0.33mmo1)と無水コハク酸(33mg、0.33mmo1)をエステル化A法にて反応を行い、目的物(8mg、0.017mmo1、5%)を得た。 1 H NMR(CDC1₃,250MHz) δ ppm: 1.82(s,3H),2.63-2.75(m,4H),3.37(s,2H),3.90(s,3H),4.13(s,3H),6.70-7.07(m,2H),7.16(s,1H),7.33~7.38(m,2H),7.45(s,1H),8.72(s,1H).

実施例112

[0362]

【化90】

【03 f3】プロパルジルアルコール体(3z)と4-フルオロフェニルアセトンの3:1混合物(560 mg、2.4 mm o 1)とクロロキナゾリン(2 j)(500 mg、1.98 mm o 1)を実施例 7 と同様の方法で反応を行い、目的化合物(720 mg、92%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ p p m: 1. 52 (t, J=7.0Hz, 3H), 1. 57 (t, J=7.0Hz, 3H), 1. 75 (s, 3 H), 3. 07-3. 22 (m, 2H), 4. 06 (q, 2H, J=7.0Hz), 4. 27 (q, 2H, J=7.0Hz), 7. 01 (dd, J=8.7, 8.7 Hz, 2H), 7. 14 (s, 1H), 7. 26 (s, 1H), 7. 38 (dd, J=8.7, 5. 4Hz, 2H), 9. 06 (s, 1H).

実施例113

[0364]

【化91】

【0365】実施例112で得たアルコ^Eル体(720 mg、1.83 mm o 1)の CH_2Cl_2 溶液(5 m 1)に、無水コハク酸(400 mg、4 mm o 1)、4 ージメチルアミノピリジン(50 mg、0.41 mm o 1)、トリエチルアミン(1.5 m l、10.8 mm o 1)を加え室温で18時間撹拌した。反応液をクロロホルムと1 N塩酸水溶液に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na $_2$ SO $_4$ 上で乾燥後減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製後、エーテルーへキサン(1:1)溶媒にて、懸洗し(215 mg、0.434 mm o 1、収率24%)で半エステル体を得た。

【0366】以後、この半エステル合成法をエステル化 B法と記す。

単黄色結晶

m. p. 129-131 °C

¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ p p m: 1.55 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.57 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.79 (s, 3 H), 2.64-2.84 (m, 4H), 3.30-3.50 (m, 2H), 4.13 (q, 2H, J=6.8Hz), 4.25-4.50 (m, 2H), 6.99-7.06 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.25-7.36 (m, 3H), 8.68 (s, 1H). IR (KBr) ν c m⁻¹: 3423, 2984, 2937, 2363, 1741, 1371, 1315, 1236, 1157, 1062, 937, 827, 653, 569, 420.

実施例114

[0367]

【化92】

【0368】プロパルジルアルコール (3ae) (320mg、2.0mmol) と、クロロキナゾリン (2j) (500mg、1.98mmol) を実施例7と同様の方法で反応を行い、目的化合物 (594mg、1.56mmol、80%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δppm:

1. 50 (t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 56 (t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 68 (s, 3 H), 3. 12 (d, J=13. 3Hz, 1H), 3. 22 (d, J=13. 3Hz, 1H), 4. 03 (q, J=7. 0Hz, 2H), 4. 27 (q, J=7. 0Hz, 2H), 7. 15 (s, 1H), 7. 27-7. 3 2 (m, 4H), 7. 39-7. 44 (m, 2H), 9. 07 (s, 1H).

実施例115

[0369]

【化93】

【0370】実施例114で得たアルコール体(300 mg、0.80mmol)と無水コハク酸(80mg、0.80mmol)をエステル化B法にて反応を行い目的物(28mg、0.059mmol、7.4%)を得た。

白色結晶

m. p. 148~150℃

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ p p m: 1. 52-1. 58 (m, 6H), 1. 81 (s, 3 H), 2. 60-2. 80 (m, 4H), 3. 353. 50 (m, 2H), 7. 16 (s, 1H), 7. 26-7. 40 (m, 6H), 8. 70 (s, 1H). IR (KBr) $v c m^{-1}$: 3427, 2984, 2937, 2363, 1612, 1577, 1500, 1467, 1439, 1400, 1371, 1059, 939, 827, 706

実施例116

[0371]

【化94】

$$C1 \xrightarrow{C} OH \longrightarrow EtO \xrightarrow{N} N$$

$$C1 \xrightarrow{C} C1 \longrightarrow EtO \xrightarrow{OE} C1$$

【0372】3, 4-ジクロロフェニルアセトン(1g、6. 0mmol)のTHF(10ml)溶液にエチニルマグネシウムクロリド(0. 5M in THF 12ml、6mmol)を加えた。これに塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。出発物質3, 4-ジクロロフェニルアセトンとプロパルジルアルコールの混合物(NMR比、1:2)(1.21g)が得られた(65%)。この混合物(200mg、0.64mmol)とクロロキナゾリン(2j)(176mg、0.70mmol)を実施例7と同様の反応を行い、カップリング生成物とDMFの1:1混合物(164mg、49%)を得た。

[0373] ¹H NMR (CDC1₃, 250MH z) δ p p m : 1. 52 (t, J=6. 9 H z, 3 H), 1. 56 (t, J=7. 9 H z, 3 H), 1. 74 (s, 3 H), 3. 07 (d, J=13. 8 H z, 1 H), 3. 14 (d, J=13. 8 H z, 1 H), 4. 05 (q, J=6. 9 H z, 2 H), 4. 26 (q, J=7. 0 H z, 2 H), 7. 11 (s, 1 H), 7. 23 (m, 2 H), 7. 36 (d, J=8. 2 H z, 1 H), 7. 51 (d, J=1. 8 H z, 1 H), 9. 05 (s, 1 H).

実施例117

[0374]

【化95】

【0375】実施例116で得たアル \mathcal{G} 上 ル体とDMF の混合物 (164 m g) をエステル化B法で反応を行い、目的物 (122 m g、65%) を得た。 淡黄色結晶 m. p. $124 \sim 126$ \mathbb{C}

淡黄色結晶 m. p. $124 \sim 126$ C 1 H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1. 54 (t, J=6. 9Hz, 3H), 1. 58 (t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 82 (s, 3H), 2. 60-2. 88 (m, 4H), 3. 31 (d, J=13. 8Hz, 1H), 3. 39 (d, J=13. 8Hz, 1H), 4. 14 (q, J=6. 9Hz, 2H), 4. 28-4. 38 (m, 2H), 7. 17 (s, 1H), 7. 17 (s, 17H), 7. 17 (d, 17H), 7. 17 (d, 17H), 7. 17 (d, 17Hz, 17

IR (KBr) v c m⁻¹: 3 4 2 7, 2 9 8 4, 2 9 3 7, 2 3 6 4, 2 2 3 5, 1 7 4 1, 1 6 1 2, 1 5 7 5, 1 5 0 0, 1 4 6 9, 1 3 7 1, 1 2 3 6, 1 1 5 3, 1 0 3 2, 9 3 3, 8 2 5, 6 5 2, 5 6 7.

実施例118

[0376]

【0379】実施例118で得たカップリング生成物を含む油状物質(180mg)と無水コハク酸(163mg、1.63mmol)をエステル化B法にて反応を行い、目的物(65mg、0.14mmol、実施例117の2iより26%)を得た。

淡黄色結晶

m. p. 152 \sim 154 $^{\circ}$ C

¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ p p m: 1. 81 (s, 3H), 2. 60-2. 85 (m, 4 H), 3. 36 (s, 2H), 6. 14 (s, 2H), 7. 02 (t, J=8. 6Hz, 2H), 7. 05 (s, 1H), 7. 27 (s, 1H), 7. 31 (t, J=8. 6Hz, 1H), 7. 34 (t, J=8. 6Hz, 1H), 8. 96 (s, 1H). IR (KBr) ν cm⁻¹: 3425, 3055, 293 2, 2364, 2237, 1901, 1736, 161 6, 1545, 1510, 1467, 1367, 121

【0377】クロロキナゾリン (2i) (160mg、0.55mmo1) とプロパルジルアルコール (3z) (157mg、0.664mmo1) を実施例7と同様の方法で反応を行いカップリング生成物を含む油状物質 (180mg) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ p p m: 1. 75 (s, 3H), 3. 05-3. 20 (m, 2 H), 6. 19 (s, 2H), 7. 04 (dd, J= 8. 5, 8. 5Hz, 2H), 7. 13 (s, 1H), 7. 38 (dd, J=8. 5, 5. 5Hz, 2H), 9. 04 (s, 1H).

実施例119

[0378]

【化97】

9, 1 **f** 5 3, 1 0 6 6, 1 0 3 5, 9 0 6, 8 7 7, 8 4 1, 6 5 2, 6 1 1, 5 6 5.

実施例120

[0380]

【化98】

【0.3⁸^N1】合成例1.3.7で得たプロパルジルアルコール3w(2.8.0mg、1.1.0mmo 1)とクロロキナゾリン(2.5.0mg、0.9.0mmo 1)を、実施例7と同様の方法で反応を行い、カップリング生成物(5.3.0mg、含溶媒A.c.OEt)を得た。

 1 H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ ppm:

1. 43 (t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 55 (t, J=7. 0Hz, 3H), 3. 19 (d, J=1 3. 4Hz, 1H), 3. 26 (d, J=13. 4Hz, 1H), 3. 79 (q, J=7. 0Hz, 2H), 4. 24 (q, J=7. 0Hz, 2H), 6. 90 (s, 1H), 7. 22-7. 34 (m, 7H), 7. 41-7. 46 (m, 4H), 9. 04 (s, 1H). 実施例121 【0382】 【化99】

E t O OE t OCO

【0383】実施例120で得た生成物(530mg)を、無水コハク酸(150mg、1.5mmol)とエステル化B法にて反応を行い、目的物(107mg、0.19mmol、実施例119の2jより19%)を得た。

白色結晶

m. p. 156. 5~158℃

¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ p p m: 1. 51 (t, J=6. 9 Hz, 3 H), 1. 54 (t, J=6. 9 Hz, 3 H), 2. 61-2. 73 (m, 4 H), 3. 44 (s, 4 H), 4. 11 (q, J=6. 9 Hz, 2 H), 4. 18 (q, J=6. 9 Hz, 2 H), 7. 07 (s, 1 H), 7. 21 (s, 1 H), 7. 29-7. 41 (m, 10 H), 8. 27 (m, 1 H).

IR (KBr) ν c m⁻¹: 3 4 2 9, 2 9 8 2, 2 9 3 5, 2 4 9 8, 2 2 3 3, 1 9 1 9, 1 7 3 9, 1 6 1 2, 1 5 7 5, 1 5 0 0, 1 4 7 1, 1 4 3 9, 1 3 7 1, 1 3 1 7, 1 2 3 8, 1 1 6 3, 1 0 3 9, 9 3 3, 8 7 7, 8 2 7, 7 4 6, 7 0 0, 5 6 5. 実施例 1 2 2

[0384]

【化100】

【0386】 【化101】

【0387】実施例122で得たカップリング生成物 (588mg、1.5mmol)と、無水コハク酸(2 25mg、2.25mmol)とエステル化B法にて反応を行い、目的物(347mg、0.707mmol、47%)を得た。

白色結晶

m. p. $158 \sim 159$ °C

 1 H NMR (CDCl $_{3}$, 250MHz) δ p p m: 1. 22 (t, J=7. 3Hz, 3H), 1. 55 (t, J=6. 9Hz, 3H), 1. 60 (t, J= 6. $9 \, \text{Hz}$, $3 \, \text{H}$), $2. \, 0.4 \, (\text{dq}$, $J = 7. \, 3$, $9. \, 3 \, \text{Hz}$, $2 \, \text{H}$), $2. \, 5.8 - 2. \, 7.5 \, (\text{m}$, 4 H), $3. \, 4.2 \, (\text{d}$, $J = 1.3. \, 7 \, \text{Hz}$, $1 \, \text{H}$), $3. \, 5.7 \, (\text{d}$, $J = 1.3. \, 7 \, \text{Hz}$, $1 \, \text{H}$), $4. \, 0.5 - 4. \, 1.3 \, (\text{m}$, $2 \, \text{H}$), $4. \, 2.8 - 4. \, 4.6 \, (\text{m}$, $2 \, \text{H}$), $7. \, 1.6 \, (\text{s}$, $1 \, \text{H}$), $7. \, 2.7 - 7. \, 3.0 \, (\text{m}$, $5.4.8 \, (\text{s}$, $1.4.8 \, (\text{s}$), $1.3.8 \,$

8, 1170, 1035, 978, 939, 702, 6 52, 567.

実施例124

[0388]

【化102】

【0389】プロパルジルアルコール (3Y) (1.7g, 9.8mmol) とクロロキナゾリン (2j) (2.5g, 9.8mmol) を、実施例7と同様に反

応を行い、カップリング生成物 (2.55g、6.5mmol、67%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ p p m: 1. 43-1. 50 (m, 3H), 1. 53-1. 60 (m, 3H), 1. 77 (s, 3H), 2. 21 (d d, J=10. 1, 6. 9 Hz, 2H), 2. 99-3. 09 (m, 2H), 4. 10-4. 21 (m, 2 H), 4. 23-4. 32 (m, 2H), 7. 15-7. 33 (m, 6H), 7. 39-7. 41 (m, 1 H), 9. 08 (b s, 1 H).

実施例125

[0390]

【化103】

$$\begin{array}{c}
 & \text{N} & \text{N} \\
 & \text{EtO} \\
 & \text{EtO}
\end{array}$$

【0391】実施例124で得た生成物(950mg、2.43mmol)を無水コハク酸(500mg、5mmol)とエステル化B法にて反応を行い、目的物(642mg、1.31mmol、54%)を得た。 白色結晶

mp. $123 \sim 125 ^{\circ}$ C

¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ p p m: 1. 42 (t, 3H, J=6.9Hz), 1. 44 (t, 3H, J=6.9Hz), 1. 86 (s, 3 H), 2. 30-2. 38 (m, 2H), 2. 49-2. 68 (m, 5H), 2. 80-2. 95 (m, 2 H), 3. 28-3. 46 (m, 1H), 4. 25 (q, J=6.9Hz, 2H), 4. 28 (q, J= 6. $9 \, \text{Hz}$, $2 \, \text{H}$), $7. \, 1 \, 3 - 7. \, 3 \, 5 \, (\text{m}, \, 5 \, \text{H})$, $7. \, 3 \, 6 \, (\text{s}, \, 1 \, \text{H})$, $7. \, 5 \, 4 \, (\text{s}, \, 1 \, \text{H})$, $9. \, 0 \, 3 \, (\text{s}, \, 1 \, \text{H})$.

IR (KBr) $v c m^{-1}$: 3416, 2984, 2937, 2507, 2366, 2233, 1896, 1741, 1612, 1575, 1500, 1467, 1371, 1317, 1236, 1153, 1087, 1032, 933, 827, 748, 700, 567, 543, 412.

実施例126

[0392]

【化104】

【0393】カルボン酸(実施例79で製造) (350 mg、0.69mmol)、L-アラニンメチルエステル塩酸塩(96mg、0.69mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(133mg、0.69mmol)、1-ヒドロ

キシベンゾトリアゾール (93 mg、0.69 mm o 1)、トリエチルアミン (96 μ 1、0.69 mm o 1)を、ジクロロメタン (2 m 1)に溶解させ、12時間室温で撹拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水

で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、アミド $(310\,\mathrm{mg})$ を得た。これ $(250\,\mathrm{mg})$ を実施例8と同様に反応を行い、目的物 $(159\,\mathrm{mg},0.28\,\mathrm{mmol},50\%)$ を収率で得た。

【0394】黄色結晶

m. p. 162~172°C

 1 H NMR (d₆ -DMSO, 250MHz) δ p p m:1.20 (d, J=7Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.41 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.42 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.50-1.90 (m, 4H), 2.10-2.42 (m, 3H), 3.40-3.58 (m, 1H), 3.99-

4. 18 (m, 3H), 4. 25 (q, J=6. 9H z, 2H), 7. 10 (dd, J=8. 9, 8. 9H z, 2H), 7. 25 (s, 1H), 7. 32-7. 4 0 (m, 3H), 7. 62-7. 66 (m, 1H), 9. 00 (s, 1H).

IR (KBr) $v \text{ cm}^{-1}$: 3406, 2984, 2935, 2812, 2363, 2214, 1612, 1498, 1458, 1396, 1365, 1305, 1230, 1157, 1109, 1043, 958, 933, 854, 825, 653, 569, 424.

実施例127

[0395]

【化105】

【0396】カルボン酸(実施例60で製造)(400 mg、0.84mmol)、L-アラニンメチルエステル塩酸塩(117mg、0.84mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(161mg、0.84mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(114mg、0.84mmol)、トリエチルアミン(118 μ l、0.84mmol)を、ジクロロメタン(2ml)に溶解させ、16時間撹拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、アミド体(440mg)を得た。これ(430mg)を実施例8と同様に反応を行い、目的物(106mg、0.19mmol、24%)を得た。

【0397】単黄色結晶

m. p. $129 \sim 142 ^{\circ}$ C

¹H NMR (d₆ -DMSO, 250MHz) δ p p m: 1. 13 (t, J=6.9Hz, 3H), 1. 19 (t, J=5.8Hz, 3H), 1. 35-1. 45 (m, 9H), 2. 33-2. 51 (m, 2H), 2. 80-3. 0 (m, 3H), 3. 02-3. 20 (m, 2H), 3. 22-3. 38 (m, 1H), 3. 98-4. 17 (m, 3H), 4. 25 (q, J=7.0Hz, 2H), 7. 19-7. 30 (m, 4H), 7. 3

3 (s, 1H), 7. 34-7. 40 (m, 2H). IR (KBr) $v c m^{-1}$: 3406, 2982, 2935, 2361, 2341, 2214, 1612, 1498, 1458, 1437, 1396, 1365, 1307, 1230, 1109, 1043, 933, 854, 763, 702, 669, 569, 420.

合成例19 4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリン (2 f) の製造

1)

[0398]

【化106】

【0399】4,5-ジメトキシアントラニル酸メチルエステル(51.85g、264mmo1)にホルムアミド(264m1)を加え、170℃で10時間反応させた。冷却後水を加え、生成する沈殿物を濾過し、残渣を水で洗浄し、6,7-ジメトキシキナブリン-4-オン(34.52g、63%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δppm: 3.87 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.1 3 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 12.04 (br s, 1H).

【0400】2)6,7ージメトキシキナゾリンー4ー オン (34.5g、167mmol) にトルエン (34 0ml) およびPOCl₃ (56.44g、368mm o 1) を加え3時間還流させた。減圧下、溶媒を留去し 氷水を加えた後、K₂ CO₃を水層がアルカリ性になる まで加えクロロホルム(500m1×2)で抽出した。 抽出液を濃縮し、残渣をエーテルで懸洗し標題化合物 (31.09g、83%)を得た。

 $2 f: {}^{1}H NMR (CDCl_{3}, 300MHz) \delta p$ pm: 4. 07 (s, 3H), 4. 08 (s, 3H), 7. 34 (s, 1H), 7. 40 (s, 1H), 8. 8 7 (s, 1H).

合成例20 4,6,7-トリクロロキナゾリン(2 g) の製造

[0401]

【化107】

【0402】文献記載の方法(Synth. Commu n. 1992, 22, 3067-3074) と同様な方 法で4,5-ジクロロアントラニル酸(1)を製造した (収率85%)。1 (2g、11.7mmol) とホル ムアミド(5 m 1) を200℃で12時間加熱還流し た。反応液を水で希釈し生じた結晶を濾取し、減圧下乾 燥し、結晶(3.7g)を得た。これをトルエン(20 m1) 混液としオキシ塩化リン(2.2m1、23.6 mmol)を加え、4時間加熱還流した。減圧下、反応 液を濃縮し、炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロ ホルムで抽出した。不溶物をセライトを用いて濾去した 後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾 燥後、減圧下溶媒を留去し、4,6,7-トリクロロキ ナゾリン (2g) (683mg、25%) を得た。 $2 g : {}^{1}H NMR (DMSO-d_{6}, 250MHz)$ $\delta p pm : 8.50 (s, 1H), 8.54 (s, 1)$ H), 9. 18 (s, 1H).

合成例21 2-アミノー4-クロロー6, 7-ジメト キシキナゾリン(2h)の製造

[0403]

【化108】

$$\longrightarrow \begin{array}{c} MeO \\ \hline \\ MeO \\ \hline \\ NH \end{array}$$

【0404】1) 4, 5-ジメトキシアントラニル酸メ チル(1)(2.11g、10.0mmol)のメタノ ール溶液(20ml)を還流下撹拌しながらH2NCN (0.40g、9.5mmol)と濃塩酸(0.1m 1)を2時間ごとに加え、計10回加えた。濃塩酸 (1.0ml)を加え、約30分間撹拌した後、氷冷し た。生成物を濾別し、冷水(10m1)、メタノール (10ml)、Et2〇(10ml)で洗浄、減圧下乾 燥し、2-アミノ-6、7-ジメトキシキナゾリン-4 -オン(4h)(1.92g、86%)を得た。

 $[0405]4h: {}^{1}H NMR (DMSO-d_{6}, 2)$ 50MHz) δppm: 3.84 (s, 3H), 3.8 9 (s, 3H), 6. 99 (s, 1H), 7. 34 (s, 1H), 8. 38 (br s, 2H), 12. 7 0 (br s, 1H).

2) 上記で得た化合物 4 h (1.916g、8.62m

 ${f m \circ l}$) 、 POCl₃ (13ml) 、 Me₂ NPh (0.26m1)を2時間還流後濃縮し、氷冷下氷水を 残渣に加えた。生成する固体を濾別し、10%Na。C O3 水溶液-THFに分配し、THF層を分離した。水 層を数回THFで抽出し、合わせた抽出液を乾燥、濃縮 した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精 製し目的とする2-アミノー4-クロロー6, 7-ジメ トキシキナゾリン (2h) (580mg、28%) を得

2h; ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δp pm: 3. 99 (s, 3H), 4. 00 (s, 3H), 5. 06 (br s, 2H), 6. 93 (s, 1H), 7. 23 (s, 1H).

合成例22 2-アミノー4-クロロー6, 7-ジエト キシキナゾリンの製造

1)

【0406】 【化109】

【0407】合成例22と同様な操作で反応を行ない、 生成物を濾別し、これを7%アンモニア水に懸濁させ、 しばらく撹拌後、濾取、乾燥し、2-アミノ-6,7-ジエトキシキナゾロンを得た(収率88%)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ p p m:1.34 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.36 (t, J=7.2Hz, 3H), 4.02 (q, J=6.9Hz, 2H), 4.09 (q, J=6.9Hz, 2H), 6.16 (br s, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 11.80 (br s, 1H).

[0408]

【化110】

$$\longrightarrow \langle 0 \rangle \downarrow N H$$

【0412】Methyl 4,5-methylenedioxy-2-Nitrobenzoate(1)(4.5g、20.0mmol)のMeOH(20m1)-EtOAc(40m1)溶液に10%パラジウムカーボン(170mg)を加え水素雰囲気下一晩撹拌した。不溶物を濾過し、濾液を濃縮して2(2.99g、定量的)を得た。

 $2: {}^{1}H$ NMR (CDCl₃, 300MHz) δ p p m: 3. 82 (s, 3H), 5. 73 (br s, 2 H), 5. 88 (s, 2H), 6. 16 (s, 1H), 7. 25 (s, 1H).

【0413】2を合成例19と同様な操作を行ない6,7-メチレンジオキシーキナゾリン-4-オン(4i)(67%)および4-クロロ-6,7-メチレンジオキシキナゾリン(2i)(16%)を得た。

4 i : ${}^{1}H$ NMR (DMSO-d₆, 250MHz) δ ppm: 6. 20 (s, 2H), 7. 12 (s, 1 【0409】2-アミノ-6, 7-ジェトキシキナゾロン(5.55g、22.25mmol)、N, N'-ジメチルアニリン(7ml)、POCl₃(7.3ml、78.3mmol)をトルエン(100ml)に溶解し、2時間還流させた。反応液を濃縮後、残渣に氷水、NaHCO₃ 水溶液を加え<math>EtOAcで抽出(200ml×4)し、抽出液を飽和NaHCO₃ 水溶液で洗浄(300ml)した。抽出液を乾燥、濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的とする4-クロロー6, 7-ジェトキシキナゾリン(370mg、6.2%)を得た。

[0410] 1 H NMR (CDC1 $_{3}$, 300MH z) δ p p m : 3. 99 (s, 3H), 4. 00 (s, 3H), 5. 10 (br s, 2H), 6. 93 (s, 1H), 7. 23 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) δ ppm: 5 6. 1, 56. 3, 103. 6, 104. 6, 113. 4, 147. 9, 151. 0, 157. 2, 158. 3, 160. 2

合成例23 4-クロロ-6, 7-メチレンジオキシキナゾリン (2i) の製造

【0411】 【化111】

H) , 7. 41 (s, 1H) , 7. 98 (s, 1H) , 12. 20 (br s, 1H) .

合成例24 4-クロロ-6, 7-ジエトキシキナゾリン3の合成

[0414]

【化112】

$$\longrightarrow \begin{array}{c} E t O \\ E t O \end{array}$$

【0415】目的物4-クロロ-6, 2 7-ジエトキシキナゾリン(2j)は上に示す様に出発物質アントラニル

酸メチルエステル体 1 から 2 段階の反応で合成した。 1) 6, 7 ージエトキシキナゾリンー4ーオン(4 j) の合成

アントラニル酸メチルエステル体1 (138g, 0.59mol) にホルムアミド (763ml) を加え還流した。3.5時間後氷水 (<math>1.19yトル)を加えて氷浴中で1時間撹拌した後、濾過して得られる残渣を氷水

(1リットル) で洗浄した後、トルエン ($350m1 \times 2$) を加え残渣に含まれる水を共沸留去した。減圧乾燥後6,7-ジエトキシキナゾリン-4-オン (118g,87%) を得た。

【0416】6, 7ージエトキシキナゾリンー4ーオン(4 j):

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ p p m: 1. 38 (t, J=6. 9 Hz, 3 H), 1. 39 (t, J=6. 9 Hz, 3 H), 4. 13 (t, J=6. 9 Hz, 2 H), 4. 17 (t, J=6. 9 Hz, 2 H), 7. 11 (s, 1 H), 7. 43 (s, 1 H), 7. 96 (s, 1 H), 12. 03 (s, 1 H).

【0417】2)目的物4-クロロ-6, 7-ジエトキシキナゾリン(2j)の合成

6, 7ージエトキシキナゾリンー4ーオン(4j)(206.47g、0.881mol)をトルエン(1.4 リットル)に懸濁させ、オキシ塩化リン(167ml)を室温下で滴下してトルエン(0.1リットル)を加え た後、還流した。 2時間後、過剰のオキシ塩化リンとトルエンを減圧留去し、残渣に氷水(1 リットル)を氷浴中でゆっくり加えた後、クロロホルム(2 リットル)で抽出した。 この抽出液を $10\%Na_2CO_3$ 水溶液(1 リットル×2)、飽和食塩水(1 リットル×2)で洗浄、乾燥($MgSO_4$)、濃縮し粗結晶(2 4 7 g)を得た。

【0418】得られた粗結晶のクロロホルム溶液(600m1)に活性炭(5g)を加え30分間室温で撹拌した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒、クロロホルムーメタノール系)と懸洗(溶媒: $Hex-Et_2Ox$)により精製して目的物4-クロロ-6、7-ジエトキシキナゾリン(2j)(168.49g、76%)を得た。

合成例25 4-クロロ-6, 7-ジイソプロポキシキナゾリン (2k) の合成

[0419]

【化113】

【0420】上に示す様に出発物質3,4-ジヒドロキシ安息香酸(1)から6工程で目的物を合成した。以下に各々の工程の合成例を示す。

1) 3, 4 - ジイソプロポキシ安息香酸(2)の合成 3, 4 - ジヒドロキシ安息香酸1(10.9g、71mmol)のテトラヒドロフラン溶液(48ml)に2規 定水酸化ナトリウム水溶液(142ml、282mmo 1) を加えた中に0 $^{\circ}$ でヨウ化イソプロピル (30 g、177mmo1) のテトラヒドロフラン溶液 (48 m1) を20分間で滴下した後、還流した。

【0421】4日後、反応溶媒中のテトラヒドロフランを減圧留去した後、ノルマルヘキサン(300ml)で洗浄した。得られる水層に濃塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチル(600ml)で抽出、飽和食塩水で洗

浄、乾燥($MgSO_4$)、濃縮の後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒、クロロホルムーメタノール系)で精製し目的物2(2.9g、17%)を得た。

3,4-ジイソプロポキシ安息香酸2

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δppm: 1. 36 (d, J=6. 1Hz, 12H), 4. 51 (dq, J=6. 1, 6. 1Hz, 1H), 4. 62 (dq, J=6. 1, 6. 1Hz, 1H), 6. 93 (d, J=8. 5, 1H), 7. 65 (d, J=1. 9 Hz, 1H), 7. 72 (dd, J=8. 5, 1. 9Hz, 1H).

【0422】2) 4,5-ジイソプロポキシ-2-ニトロ安息香酸(3)の合成

3, 4-iジイソプロポキシ安息香酸(2)(2. 4g、10. 0 mm o 1)のジクロロメタン(50 m 1)溶液中に $-55\sim65$ $^{\circ}$ $^{\circ}$

4, 5-ジイソプロポキシー2ーニトロ安息香酸 3^{1} H NMR (DMSO- d_{6} , 300MHz) δ ppm: 1. 28-1. 33 (m, 12H), 4. 68-4. 76 (m, 2H), 7. 29 (s, 1H), 7. 57 (s, 1H).

【0423】3) 4, 5 - ジイソプロポキシー 2 - ニトロ安息香酸メチルエステル(4) の合成

4, 5-ジイソプロポキシー2-ニトロ安息香酸(2. 4 g、8. 4 mm o 1)にメタノール(10 m 1)とジェチルエーテル(40 m 1)を加え、室温下でジメチルアミノピリジン(51. 3 mg、5 m o 1%)とジシクロヘキシルカルボジイミド(1. 91 g、9. 2 mm o 1)を加え撹拌した。5 時間後、セライト濾過をして、ジエチルエーテルで洗い込んだ後、母液を10 % N a $_2$ CO $_3$ 水溶液(40 m 1)、飽和食塩水(20 m 1)で洗浄し、乾燥(M g SO $_4$)濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒、クロロホルムーメタノール系)で精製目的物 4(1. 74 g、6 9%)を得た。

【0424】4,5-ジイソプロポキシ-2-ニトロ安 息香酸メチルエステル(4)

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δppm: 1. 36-1. 44 (m, 12H), 3. 90 (s, 3 H), 4. 59 (dt, J=6. 1Hz, 1H), 4. 63 (dt, J=6. 1Hz, 1H), 7. 08 (s, 1H), 7.46 (s, 1H).

【0425】4)3,4-ジイソプロポキシアントラニル酸メチルエステル(5)の合成

4, 5-ジイソプロポキシー2-ニトロ安息香酸メチルエステル(4)(1.32g,4.4mmol)のメタノール溶液(40ml)を窒素置換した後、パラジウム炭素(60mg)を加え、水素に置換して室温で激しく撹拌した。7時間後、セライト濾過をおこない、メタノールで洗い込んだ後、濾液を濃縮し目的物5(1.18g、99%)を得た。

【0426】3,4-ジイソプロポキシアントラニル酸 メチルエステル(5)

 1 H NMR(CDCl $_{3}$, 300MHz) δ ppm: 1. 28 (d, J=6. 2Hz, 6H), 1. 36 (d, J=6. 2Hz, 6H), 3. 83 (s, 3 H), 6. 13 (s, 1H), 7. 42 (s, 1H). 5) 6, 7-ジイソプロポキシキナゾリンー4ーオン (6) の合成

4, 5-ジイソプロポキシアントラニル酸メチルエステル(5)(1.4g、5.2mmol)にホルムアミド(10ml)を加えて還流した。2時間後、氷水(30ml)を加え、濾過して得られる残渣を氷水で洗い乾燥して目的物6(876mg、64%)を得た。

【0427】6,7ージイソプロポキシキナゾリン-4 ーオン(6)

¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ p p m: 1. 30 (d, J=6. 3Hz, 6H), 1. 33 (d, J=6. 3Hz, 6H), 4. 59 (d t, J=6. 3, 6. 3Hz, 1H), 4. 76 (d t, J=6. 3, 6. 3Hz, 1H), 7. 13 (s, 1H), 7. 46 (s, 1H), 7. 95 (s, 1H), 12. 02 (s, 1H).

6) 4-クロロー6, 7-ジイソプロポキシキナゾリン(2k)の合成

6, 7-ジイソプロポキシキナゾリンー4-オン6 (876 mg、3. 34 mm o 1) のトルエン (30 m 1) 液中にオキシ塩化リン (7 m 1) を室温下で加えた後、還流した。2 時間後、濃縮後、10 % N a_2 CO $_3$ 水溶液を加えクロロホルムで抽出し飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO $_4$)、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒、ノルマルヘキサン一酢酸エチル)で精製して目的物2 k (577 mg、61%) を得た。

【0428】4-クロロ-6, 7-ジイソプロポキシキナゾリン (2k)

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δppm: 1. 46 (d, J=6. 1Hz, 6H), 1. 48 (d, J=6. 1Hz, 6H), 4. 72 (dt, J=6. 1, 6. 1Hz, 1H), 4. 76 (dt, J=6. 1, 6. 1Hz, 1H), 7. 31 (s, 1H), 7. 44 (s, 1 H), 8. 83 (s, 1 H). 【0429】合成例26 4-クロロー6-ジメチルア ミノピリド [3, 2-d] ピリミジン2 Lの合成 【0430】 【化114】

$$F \xrightarrow{O} NH \longrightarrow \stackrel{I}{\longrightarrow} NH \longrightarrow \stackrel{I}{\longrightarrow} NH \longrightarrow \stackrel{I}{\longrightarrow} N$$

【0431】目的物4-クロロー6-ジメチルアミノピリド[3,2-d]ピリミジン(3)は上に示す様に出発物質6-フルオロピリド[3,2-d]ピリミジンー4-オン(1)から2段階で合成した。

(1) 6-ジメチルアミノピリド(3, 2-d] ピリミジン(2) の合成

W. A. Dennyらの方法に従い(J. Med. Chem. 1996, 39, 1823-1835) 製造した6-フルオロピリド[3, 2-d] ピリミジン-4-オン(1)(540mg、3.27mmol)に50%ジメチルアミノ水溶液(7ml)、エタノール(50m1)を加えて封管して100℃で撹拌した。

【0432】4時間後室温に戻し一晩放置した後、濃縮して2(527mg)を得た。

6 - ジメチルアミノピリド [3, 2 - d] ピリミジンー 4 - オン (2)

¹H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ p p m: 3.13 (s, 6H), 7.19 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.84 (s, 1H).

【0433】 (2) 4-クロロ-6-ジメチルアミノピリド [3, 2-d] ピリミジン (2 L) の合成 6-ジメチルアミノピリド [3, 2-d] ピリミジンー 4-オン (2) (3 60 mg、2. 04 mm o 1) にオキシ塩化リン (15 m 1) を加えて還流した。30分後 過剰のオキシ塩化リンを減圧留去し、氷浴下でゆっくり氷水 (100 m 1) を加えた。EtOAc (200 m 1) で抽出して、洗浄(飽和食塩水)乾燥(Na_2SO

4)、濃縮して目的物2L(203mg、51%)を得た。

4-クロロ-6ジメチルアミノピリド〔3, 2-d〕ピリミジン(2L)

¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ p p m: 3. 25 (s, 6H), 7. 62 (d, J=9. 3 Hz, 1H), 8. 07 (d, J=9. 3 Hz, 1H), 8. 74 (s, 1H).

合成例 27 4 - 4 - 9 - 9 - 9 - 4 - 9

[0434]

【化115】

$$\begin{array}{ccc}
0 & & \downarrow & \downarrow & \downarrow & \downarrow \\
N & N & & & & & & & \downarrow & \downarrow & \downarrow \\
N & N & & & & & & & & & & \downarrow & \downarrow \\
N & N & & & & & & & & & & & & \downarrow \\
N & N & & & & & & & & & & & \downarrow \\
N & N & & & & & & & & & & & & \downarrow \\
N & N & & & & & & & & & & & \downarrow \\
N & N & & & & & & & & & & & \downarrow \\
N & N & & & & & & & & & & & \downarrow \\
N & N & & & & & & & & & & & \downarrow \\
N & N & & & & & & & & & & & \downarrow \\
N & N & & & & & & & & & & & \downarrow \\
N & N & & & & & & & & & & & \downarrow \\
N & N & & & & & & & & & & & & \downarrow \\
N & N & & & & & & & & & & & & \downarrow \\
N & N & & & & & & & & & & & & \downarrow \\
N & N & & & & & & & & & & & & \downarrow \\
N & N & & & & & & & & & & & & \downarrow \\
N & N & & & & & & & & & & & & \downarrow \\
N & N & & & & & & & & & & & \downarrow \\
N & N & & & & & & & & & & & \downarrow \\
N & N & N & & & & & & & & & \downarrow \\
N & N & N & & & & & & & & & \downarrow \\
N & N & N & & & & & & & & & \downarrow \\
N & N & N & N & & & & & & & & \downarrow \\
N & N & N & N & & & & & & & & \downarrow \\
N & N & N & N & N & N & N & N & N & N \\
N & N & N & N & N & N & N & N & N & N \\
N & N & N & N & N & N & N & N & N & N \\
N & N & N & N & N & N & N & N & N & N \\
N & N & N & N & N & N & N & N & N & N \\
N & N & N & N & N & N & N & N & N & N \\
N & N & N & N & N & N & N & N & N & N \\
N & N & N & N & N & N & N & N & N & N \\
N & N & N & N & N & N & N & N & N & N \\
N & N & N & N & N & N & N & N & N & N \\
N & N & N & N & N & N & N & N & N & N \\
N & N & N & N & N & N & N & N & N & N \\
N & N & N & N & N & N & N & N & N \\
N & N & N & N & N & N & N & N & N \\
N & N & N & N & N & N & N & N & N \\
N & N & N & N & N & N & N & N & N \\
N & N & N & N & N & N & N & N & N \\
N & N & N & N & N & N & N & N & N \\
N & N & N & N & N & N & N & N & N \\
N & N & N & N & N & N & N & N & N \\
N & N & N & N & N & N & N & N & N \\
N & N & N & N & N & N & N & N \\
N & N & N & N & N & N & N & N \\
N & N & N & N & N & N & N & N \\
N & N & N & N & N & N & N & N \\
N & N & N & N & N & N & N & N \\
N & N & N & N & N & N & N & N \\
N & N & N & N & N & N & N & N \\
N & N & N & N & N & N & N & N \\
N & N & N & N & N & N & N & N \\
N & N & N & N & N & N & N & N \\
N & N & N & N & N & N & N \\
N & N & N & N & N & N & N \\
N & N & N &$$

1 2m 【0435】R. K. Robins, G. H. Hitchingsの方法に従い(J. Am. Chem. Soc., 77, 2256 (1995)目的物2mを合成した。

合成例28 エチル 4-クロロ-5-アミノ-6-ピリミジルアミノアセテート (2n) の合成

[0436]

【化116】

【0437】W. R. Boonらの方法に従い(J. Chem. Soc. 96(1951))目的物エチル 4 ークロロー 5 ーアミノー6 ーピリミジルアミノアセテート (2n) を合成した。

エチル 4-クロロー5-アミノー6-ピリミジルアミノアセテート(2n)

¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ p p m:1. 19 (t, J=7. 1Hz, 3H), 4. 13 (q, J=7. 1Hz, 2H), 4. 19 (d, J= 5. 7Hz, 2H), 8. 49 (s, 1H), 8. 82 (t, J=7. 1Hz, 1H).

合成例29 アセチレン体3nの合成

[0438]

【化117】

【0439】60%NaH(1.4g、34.4mmo1)をTHFで洗浄し、THF(10m1)の懸濁液とした中に1(1.38g、8.61mmo1)のTHF溶液(10m1)を室温下で滴下した。10分間撹拌の後、ブロモ酢酸(1.79g、12.9mmo1)のTHF溶液(10m1)を室温下で滴下した。更にTHF(15m1)を加えて懸濁状態のまま撹拌した。2日後、 H_2 O(60m1)を加えてEt₂O(30m1)で洗浄した後、水層を希硫酸でPH2とし、EtOAc100m1で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥(Na₂SO₄)濃縮し、2のカルボン酸体の粗結晶(2.04g)を得た。

【0440】得られた粗結晶(640mg)のメタノール溶液(8m1)中にトリメチルシリルジアゾメタン、10%へキサン溶液(14m1)を滴下した。これを濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(e1uent: Hex/EtOAc=10/1)で精製し、目的物 3n(505mg,80%) を得た。アセチレン体 3n;

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ p p m: 1. 42 (s, 3H), 2. 53 (s, 1H), 2. 9 7 (d, J=13. 2Hz, 1H), 3. 10 (d, J=13. 2Hz, 1H), 3. 75 (s, 3H), 4. 24 (d, J=10. 8Hz, 1H), 4. 29 (d, J=10. 8Hz, 1H), 7. 26-7. 34 (m, 5H).

合成例30 アセチレン化合物3pの製造

【0441】 【化118】

【0442】Methyl 4-hydroxybenzoate (2. 10g、 13. 8 mmol) の CH_3 CN溶液 (30 m l) を氷冷下撹拌し、DBV (2. 7 m l、17. 9 mmol)、 $CuCl_2-2H_2$ O (2. 5 mg、0. 014 mmol)を加え次いで3-C hloro-3-methyl-1-butyne (1. 84 g、17. 9 mmol)の CH_3 CN溶液 (8 m l)を20 分以上かけて滴下した。室温まで昇温し、一晩放置した後、 $CuCl_2 \cdot 2H_2$ O (6 mg)および3-C hloro-3-methyl-1-butyne (0. 5 m l)を加え室温で1. 5 時間撹拌し

た。反応液を濃縮し、残渣を1N HC1水溶液(30 ml)とトルエン(50ml)に分配し、有機層を1N HC1水溶液(30ml×2)、10%Na₂CO₃水溶液(30ml×2)、飽和食塩水(30ml)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、減圧下溶媒を留去し、目的とするアセチレン3p(2.93g、定量的)を得

3p: ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δppm: 1.69 (s, 6H), 2.62 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 7.24 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.97 (d, J=8.9Hz, 2H). 合成例31 アセチレン化合物3qの製造

[0443]

た。

【化119】

 $3 \, \alpha$

【0444】出発物質としてサリチル酸エチルを用い上記合成例と同様な操作を行なった。粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: $EtOAc=1:0\rightarrow6/1$)で精製し目的とするアセチレン3q(1.95g、72%)を得た。

 $3 q: {}^{1}H$ NMR (CDCl₃, 300MHz) δp pm: 1. 39 (t, J=7. 2Hz, 3H), 1. 68 (s, 6H), 2. 57 (s, 1H), 4. 35 (q, J=7. 2Hz, 2H), 7. 09 (dd, J=1. 1, 7. 6Hz, 1H), 7. 36-7. 43 (m, 1H), 7. 58 (dd, J=1. 1, 8. 3Hz, 1H), 7. 75 (dd, J=1. 8, 7. 7Hz, 1H).

合成例32 アミノアセチレン3rの製造

[0445]

【化120】

【0446】NaH (435 mg、10.9 mmol、60% in mineral oil)を乾燥へキサンで洗浄し、DMF <math>(5m1)を加え氷浴上撹拌した。合成例14で製造したアミノアセチレン3h (591 mg、2.72 mmol)のTHF溶液 (2m1)を加えた後、BrCH $_2$ CO $_2$ H (567 mg、4.08 mmol)を滴下し一晩室温で撹拌した。減圧下溶媒を留去し、<math>10%クエン酸水溶液に反応液をあけた。生成物をCH $_2$ Cl $_2$ $(20ml \times 2)$ で抽出し、抽出液を乾燥

 (Na_2SO_4) 、濃縮すると目的物3rのDMF溶液(79wt%)が得られた(210mg、換算収率22%)。

【0447】3r: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δppm:1.41 (s, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.93 (d, J=12.7Hz, 1H), 2.92-3.18 (m, 2H), 3.27 (d.J=12.7Hz, 1H), 3.81 (m, 2H), 4.14 (2d, J=17.5 Hz, 2H), 7.27-7.40 (m, 5H). 合成例33 アセチレン3sの製造

【0448】 【化121】

3 s

【0449】下記スキームに従い製造した。 【0450】 【化122】

【0451】1)Ethyl 4-piperidin e carboxylate (4.45g、28.3mm o 1) および Et_3 N (4.7ml、34.0mm o 1) のTHF溶液(50ml)を氷浴上撹拌し、(t-BuOCO) $_2$ O (6.80g、31.1mm o 1) およびDMAP (73mg)を加え、室温で一晩放置した。反応液を濃縮し、水(50ml)およびEtOAc(100ml)を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1 N塩酸水溶液、続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、乾燥(Na_2 SO_4)、濃縮し目的物1を薄茶色油状物として得た(7.22g、99%)。

[0452] 1: 1 H NMR (CDC1 $_{3}$, 300M Hz) δ ppm: 1. 26 (t, J=7.0Hz, 3 H), 1. 46 (s, 9H), 1. 52-1. 70 (m, 2H), 1. 80-1. 95 (m, 2H), 2. 43 (tt, J=3. 9, 11. 0Hz, 1H), 2. 84 (m, 2H), 4. 01 (br d, J=12. 8 Hz, 2H), 4. 14 (q, J=7.0Hz, 2 H).

2) 上記1のTHF溶液(40ml)を-65℃に冷却

し、 $1 \text{M} \odot \text{L} \text{i} \text{th} \text{i} \text{um}$ bis (trimethy 1 sily 1) amide THF溶液 (14.7 m 1.14.7 mmol) を滴下した。40分後、ベンジルブロミド (1.67 ml, 14.1 mmol) を滴下し、-65 %で30分撹拌後、ゆっくりと室温まで昇温した。反応液を0%に冷却し、飽和NH $_4$ Cl水溶液を加え反応を停止させ、濃縮した。残渣を水(40 ml)ーEtOAc(40 ml)に分配し、水層をEtOAc(30 ml)で抽出した。有機層を乾燥($Na_2 \text{S}$ O $_4$)、濃縮後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc=9:1)で精製し2を得た(4.23g、91%)。

6b:R=H

[0453] 2: 1 H NMR (CDC1 $_{3}$, 250M Hz) δ p p m: 1. 18 (t, J=7. 1Hz, 3 H), 1. 44 (s, 9H), 1. 32-1. 65 (m, 4H), 2. 09 (br d, J=12. 7Hz, 2H), 2. 70-2. 90 (m, 2H), 2. 82 (s, 2H), 3. 80-4. 00 (m, 2H), 4. 10 (q, J=7. 1Hz, 2H), 7. 00-7. 10 (m, 2H), 7. 18-7. 30 (m, 3 H).

3) 2のトルエン溶液(20 m l)を-65 $^{\circ}$ に冷却し、1. 1 MのDIBALトルエン溶液(8. 0 m l、8. 77 m m o l)を滴下した。5 分後希塩酸を加え、室温でしばらく撹拌した。有機層を乾燥(N a $_2$ S O_4) 濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製するとアルデヒド4(3 8 1 m g、1 7%)およびアルコール3(3 0 6 m g、1 4%)が生成物として得られた。

[0454] 4: 1 H NMR (CDC1 $_{3}$, 300MHz) δ ppm:1.44(s,9H),1.40—1.66(m,4H),1.93(brd,J=13.7Hz,2H),2.78(s,2H),2.85(brt,J=12.7Hz,2H),3.87(brd,J=13.2Hz,2H),7.02—7.10(m,2H),7.18—7.35(m,3H),9.57(s,1H).

 $3: {}^{1}H$ NMR (CDCl₃, 300MHz) δpp m: 1. 46 (s, 9H), 1. 40-1. 50 (m, 4H), 2. 72 (s, 2H), 3. 33-3. 58 (m, 4H), 3. 40 (s, 2H), 7. 12-7. 32 (m, 5H).

【0455】4)アルコール3(306 mg、1.4 m mol)、NaBr(430 mg、4.2 mmol)および4 - Hydroxy-2、2',6,6' - tetramethylpiperidine-N-oxide(25 mg)のジクロロメタン(6 ml)-飽和NaHCO3 水溶液(10 ml)の混合溶液を氷浴上撹拌し、これに5 %NaOCl水溶液(2 ml)を滴下した。10 分後E tOH(0.5 ml)を加えた後、有機層を分離し、水層をジクロロメタン(10 ml)で抽出した。抽出液をMgSO4上で乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し、アルデヒド2 を得た(287 mg、68 %)。

【0456】5)(EtO) $_2$ P(O)CCl $_3$ (J. Am. Chem. Soc. ,1947,69,1002)(766mg、3.0mmol)のTHF(4m 1) $-Et_2$ O(6ml)溶液を-100 $^{\circ}$ に冷却し、1.61Mのn-BuLiへキサン溶液(1.8ml、2.9mmol)を滴下した。これにアルデヒド2(378mg、1.25mmol)のTHF(2.5ml) $-Et_2$ O(2.5ml)溶液を滴下し、反応混合物を5時間かけて室温まで昇温した後、15分間還流させた。反応混合物を-30 $^{\circ}$ に冷却し、 NH_4 Cl水溶液を加え、EtOAc(20ml×2)で抽出した。抽出液を乾燥(Na_2 SO_4)濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ジクロロ体5を得た(414mg、48%)。

 $5: {}^{1}H$ NMR (CDCl₃, 300MHz) δ p p m:1.45 (s, 9H), 1.22-1.52 (m, 2H), 1.98 (br d, J=12.4Hz, 2

H), 1. 75-1. 93 (m, 2H), 2. 83 (s, 2H), 3. 82-4. 00 (m, 2H), 5. 59 (s, 1H), 7. 07-7. 17 (m, 2H), 7. 20-7. 35 (m, 3H).

【0457】6) 氷冷下、5(394 mg、1.1 mm o1) のTHF溶液(10m1)に1.6Mのn-Bu Liへキサン溶液(1.52m1、2.43mmo1)を滴下し、ゆっくりと室温まで昇温した。反応混合液に NH_4 C1水溶液を加え反応を停止し、生成物をヘキサンーEtOAc混合液で抽出した。抽出液を乾燥(Na_2SO_4)、濃縮し、6aを得た。6aをEtOAc(0.5m1)に溶解し、氷冷下4N HC1/EtOAc溶液(2m1)を加え、10分間撹拌した。室温でさらに1時間撹拌後、 Et_2O (4m1)を加え生成する沈殿物を濾取し、6b·HC1を白色粉末結晶として得た(210mg、81%)。

6 b · HCl: ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ p p m: 1. 70-1. 95 (m, 4H), 2. 81 (s, 2H), 2. 86 (s, 1H), 3. 00-3. 20 (m, 2H), 3. 22-3. 35 (m, 2H), 7. 27 (m, 5H), 9. 12 (br s, 1H), 9. 30 (br s, 1H).

【0458】7 $)6b\cdot HC1$ (203mg、0.86mmo1)、 K_2CO_3 (178mg、1.29mmo1)、 $BrCH_2CO_2Et$ (114μ 1、1.03mmo1)のトルエン混合溶液(5m1)を室温で2時間撹拌した。 K_2CO_3 (178mg)を加え、一晩室温に放置した後、不溶物を濾別した。濾液を濃縮し、残渣にNaHCO3飽和水溶液(10m1)およびEtOAc(10m1)を加えた。有機層を乾燥(Na_2SO_4)、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し目的とするアセチレン3sを油状物質として得た(130mg、53%)。

3 s: ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δp pm: 1.26 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.5 8-1.78 (m, 4H), 2.24 (s, 1H), 2.51 (2dt, J=3.5, 11.3Hz, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.81 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 4.18 (q, J=7.1Hz, 2H), 7.16-7.32 (m, 5H). 合成例34 アセチレン化合物3tの製造

[0459]

【化123】

【0460】下記スキームに従い製造した。

[0461]

【化124】

$$\begin{array}{c}
O \\
N \\
B \circ c
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
O \\
N \\
B \circ c
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
O \\
N \\
B \circ c
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
H \\
N \\
B \circ c
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
H \\
N \\
N \\
H
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
O \\
N \\
H
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
3 \text{ t}
\end{array}$$

【0462】1)出発物質としてN-(t-Butoxycarbonyl)-4-piperidone (1)を用い合成例7、8と同様な操作で2(定量的)および4を粗精製物として得た。

2: 1 H NMR (CDCl $_{3}$, 250MHz) δ p p m: 1.46 (s, 9H), 1.93 (2ddd, J= 3.9, 9.4, 13.2Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.67 (s, 1H), 3.34 (2ddd, J=3.6, 9.7, 13.5Hz, 2H), 3.72 (m, 2H).

【0463】 2)粗精製である4(1.08g)のEt2 O溶液(1m1)を氷浴上撹拌し、4N HC1/Et OAc溶液(4m1)を滴下した。室温でしばらく撹拌した後、生成物5を濾取した。この粗精製物(890mg)、 $BrCH_2CO_2Et$ (0.61m1、5.5mmo1)および K_2CO_3 (2.2g、15.9mmo1)をトルエン(10m1)に懸濁させ、70~80で4時間撹拌した。反応混合物を放冷後、水(40m1)、EtOAc(40m1)を加え、有機層を分離した。水層をEtOAc(15m1)で抽出し、抽出液を乾燥(Na_2SO_4)、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc=4:

 $1\rightarrow 1:1$)で精製し、目的物であるアセチレン3 t を 得た (460 mg, 1 からの収率 37%)。

[0 4 6 4] 3 t: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm: 1. 28 (t, J=7. 1Hz, 3 H), 1. 93 (2 d d d, J=3. 7, 10. 6, 1 3. 5Hz, 2H), 2. 22 (m, 2H), 2. 49 (s, 1H), 2. 66 (2 d d d, J=2. 6, 1 0. 5Hz, 2H), 2. 82 (m, 2H), 3. 25 (s, 2H), 4. 19 (q, J=7. 1Hz, 2 H), 6. 79 (m, 1H), 6. 94 (m, 2H), 7. 18 (m, 2H).

合成例35 アセチレン3u

[0465]

【化125】

【0466】下記スキームに従い製造した。

[0467]

【化126】

【0468】1) $CeCl_3: 7H_2O(10.12$ g、27.2mmo1)を減圧下140℃で4時間撹拌しながら乾燥した。これに室温でTHF(70m1)を加え、1時間撹拌した。一方、トリメチルシリルアセチレン(3.84m1,27.2mmo1)のTHF溶液(20m1)をドライアイス-EtOH浴で冷却し、1.6Mのn-BuLi へキサン溶液(16.9m1、27.0mmo1)を滴下し、ゆっくりと室温まで昇温した。この溶液を上記の方法で調製し、-65℃に冷却したことを Cl_3 THF懸濁液に滴下し、30分間撹拌した。この懸濁液にインダノン(3.30g、25.0mmo1)のTHF溶液(9m1)を滴下し、1時間撹拌後、無水酢酸(3.1m1、32.4mmo1)を加えた。反応液をゆっくりと室温まで昇温し、一晩放置した

後、 4 代 4

[0469]4: 1 H NMR (CDC1 $_{3}$, 300M

Hz) $\delta ppm: 2.02 (s, 3H), 2.57 (s, 1H), 3.56 (2d, J=17.5Hz, 2H), 358 (2d, J=17.5Hz, 2H), 7. 21 (s, 4H).$

2) 出発物質として4とEthyl 4-piperi dinecarboxylateを用い合成例8と同様 な操作を行ない目的物3uを白色粉末結晶として得た (収率20%)。

【0470】 【化127】

【0471】下記スキームに従い製造した。 【化128】

$$\longrightarrow \bigoplus_{\substack{E \text{ t } O_2C \\ 2}} \bigoplus_{\substack{C \text{ } O_2E \text{ t}}} \longrightarrow 3 \text{ v}$$

1) Diethyl Benzylmalonate (1.00g,4.0mmol)のTHF溶液 (40ml)のTHF溶液 (40ml)にt-BuOK (494mg,4.4mmol)を加え室温で30分間撹拌後、米ーメタノール浴で冷却した。 [(Trimethylsilyl)ethynyl](phenyl)iodoniumTriflate (J.Org.Chem.1991,56,3912の方法に従い製造) (1.80g,4.0mmol)の THF溶液 (20ml)を加え室温で3時間撹拌した。水-CH2 Cl2 で分配し、有機層を乾燥(Na2 SO4)、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、Diethyl benzyl [(trimethylsilyl)ethynyl] malonate (2)を得た。

[0472] 2: ${}^{1}H$ NMR (CDC1₃, 300M Hz) δ p p m: 0. 16 (s, 9H), 1. 23

(t, J=7. $1\,H\,z$, $6\,H$), 3. $3\,8$ (s, $2\,H$), 4. $2\,1$ (q, J=7. $1\,H\,z$, $4\,H$), 7. $1\,2-7$. $3\,6$ (m, $5\,H$).

3 v: ^{4}H NMR (CDC1₃, 300MHz) ^{8}p pm: 1. 25 (t, J=7. 1Hz, 6H), 2. 5 2 (s, 1H), 3. 41 (s, 2H), 4. 23 (q, J=7. 1Hz, 4H), 7. 16-7. 34 (m, 5H).

合成例37

[0473]

【化129】

【0474】ジベンジルケトン(2.1g、10mmo1)に0.5MエチニルマグネシウムクロリドTHF溶液(24ml、12mmo1)を加え、撹拌した。塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、目的物3w(2.28g、

9. 7mmo1、97%) を得た。

 $3 \, w$: ^{1}H NMR (CDC l_{3} , $250 \, MHz$) δp pm: 2. 49 (s, 1H), 3. 02 (s, 4H), 7. 27-7. 38 (m, 10H).

合成例38

[0475]

【化130】

【0476】1ーフェニルー2ーブタノン(2.96g、20mmo1)のTHF(3ml)溶液を0.5MエチニルマグネシウムクロリドTHF溶液(60ml、30mmo1)に滴下した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

【0477】目的物3x(3.18g、18.3mmo 1、91%)を得た。

 1 H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ p p m: 1. 11 (t, J=7. 4Hz, 3H), 1. 74 (q, J=7. 4Hz, 2H), 2. 46 (s, 1 H), 2. 88 (d, J=13. 2Hz, 1H), 3. 00 (d, J=13. 2Hz, 1H), 7. 25-7. 50 (m, 5H).

合成例39

[0478]

【化131】

【0479】ベンジルアセトン(7.4g、50mmo 1)のTHF(20ml)溶液を0.5MエチニルマグネシウムクロライドTHF溶液(110ml、55mmol)に滴下した。反応液に1N HClを注ぎ、有機層を酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、プロパルジルアルコール3Y(8.8g、0.05mol定量的)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ p p m: 1. 55 (s, 3 H), 1. 94-2. 03 (m, 2 H), 2. 51 (s, 1 H), 2. 83-2. 90 (m, 2 H), 7. 16-7. 32 (m, 5 H). 合成例40

[0480]

【化132】

【0481】4ーフルオロフェニルアセトン(250mg、1.64mmol)のTHF(3ml)溶液に0.5MエチニルマグネシウムクロライドTHF溶液(3.5ml、1.75mmol)を加えた。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、プロパルジルアルコール3Zと原料の混合物(215mg、NMR比3:1、57%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ p p m: 1. 54 (s, 3H), 2. 47 (s, 1H), 2. 8 9 (d, J=13. 4Hz, 1H), 2. 98 (d, J =13. 4Hz, 1H), 6. 97-7. 06 (m, 2 H), 7. 26-7. 32 (m, 2H).

合成例41

以下の方法で2を合成した。

[0482]

【化133】

【0483】1)3,4-ジクロロフェニル酢酸(2 0. 0g、97. 5mmol) の1, 2-ジクロロエタ ン(100ml)溶液にチオニルクロリド(11.8 g、99.2mmol) とDMF 一滴を加え、3時間加 熱還流したのち減圧下濃縮し油状物質23.3gを得 た。金属マグネシウム(2.56g、107mmo 1) 、エタノール (2 m 1) THF (3 0 m 1) 混液に 四塩化炭素(0.2ml)を加えた後、マロン酸ジエチ ルエステル (16.8g、105mmol) のエタノー ル (10ml) THF (8ml) 溶液を加えた。次いで 先に得た油状物質 (23.3g) のTHF (10m1) 溶液を氷冷下滴下し、室温で2時間撹拌した。これに氷 冷下、2N硫酸水溶液(50m1)、水(20m1)を 加え、撹拌した後、油層を分離し、水層を酢酸エチルで 抽出後、合わせて飽和食塩水で洗浄し減圧下溶媒を留去 した。これに酢酸(24ml)、水(16ml)、濃硫 【0484】2)3,4-ジクロロフェニルアセトン(1)(1.28g、7.6mmol)に氷冷下、0.5MエチニルマグネシウムクロライドTHF溶液(16ml、8mmol)を滴下し、次いで無水酢酸(0.82ml、8.6mmol)を滴下した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、減圧下濃縮し油状物質(1.55g)を得た。上と同様の操作で3,4-ジクロロフェニルアセトン

(7g、41.8mmol)から油状物質8.1gを得た。

【0485】この油状物質を合わせ、THF(100m1)に溶解させ、ジエチルアミン(20m1、193m mo1)、塩化銅(I)(200mg、2mmo1)を加え加熱還流した。反応液を酢酸エチルで抽出し、塩化アンモニウム水溶液で洗浄後減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーで洗浄し、プロパルジルアミン3aa(1.74g、6.2mmo1、 \sqrt{v} 2%)を得た。

 1 H NMR (CDCl $_{3}$, 300MHz) δ p p m: 1. 11 (t, J=7. 2Hz, 6H), 1. 24 (s, 3H), 2. 32 (s, 1H), 2. 71-2. 79 (m, 5H), 2. 98 (d, J=13. 2Hz, 1H), 7. 15 (dd, J=8. 4, 1. 8Hz, 1H), 7. 39 (d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 4 3 (d, J=1. 8Hz, 1H).

合成例 4 2

[0486]

【化134】

$$\longrightarrow \bigvee_{N}^{OAc} \longrightarrow \bigvee_{N}^{NEt_2}$$

【0487】上記ルートにしたがって、アミノアセチレン(3ab)を合成した。次に示す。

1) J. Org. Chem. 22, 939 (195 7), C. Osuch, R. Levine, の記述にしたがって、4-ピリジルアセトン (1) を合成した。すなわち、4-ピコリン (23.9g、257mmol)のエーテル (300ml)溶液にメチルリチウム (1.5M in Et₂O、170ml、255mmol)を滴下した。これにメチルアセテート (9.5g、128mmol)のエーテル (20ml)溶液を滴下し、1h加熱還流した。反応液に水を加え、エーテル、酢酸エチルの順に抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム:メタノール=9:1)で分離精製し、4-ピリジルアセトン (1) (2.7g、20mmol、15%)を得た。

[0488] 1: 1 H NMR (CDC1₃, 250M Hz) δ ppm: 2. 22 (s, 3H), 3. 73

(s, 2H), 7. 13-7. 16 (m, 2H), 8. 55-8. 58 (m, 2H).

2) トリメチルシリルアセチレン (3.65 ml、25.8 mm o l) のTHF (20 ml) 溶液に n B u L i (1.66 M in He x a n e 15.6 ml、25.9 ml)を-78 \mathbb{C} にて滴下した。これを 3 塩化セリウム 7 水和物 (10.38 g、28 mm o l)を減圧下 2 時間 140 \mathbb{C} で加熱乾燥したものに-78 \mathbb{C} にて滴下した。この溶液に 1 (2.69 g、20 mm o l)を加え、1 時間撹拌した後、無水酢酸 (2.3 ml、24 mm o l)を加えた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(He x a n e:A c O E t 4:1 \rightarrow 1:1)にて分離精製して 2 (0.9 g、3.3 mm o l、16%)を得た。

[0489] 2: 1 H NMR (CDC1 $_{3}$, 250M Hz) δ p p m: 0. 15 (s, 9H), 1. 68 (s, 3H), 2. 12 (s, 3H), 3. 06 (d, J=13. 2Hz, 1H), 3. 29 (d, J=13. 2Hz, 1H), 7. 22-7. 26 (m, 2H), 8. 51-8. 55 (m, 2H).

3) 2 (0.9g, 3.3 mm o 1) のTHF (10 m 1) 溶液に nBu_4 NF (1M in THF, 0.8 ml, 0.8 mm o 1) を加え室温で3.5 時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下溶媒を留去し、3を含む残渣(700 mg)を得た。これを精製せずに次の反応に用いた。

[0490] 3: ^{1}H NMR (CDC1 $_{3}$, 250M Hz) δ p p m: 1. 69 (s, 3H), 2. 04 (s, 3H), 2. 62 (s, 1H), 3. 13 (d, J=13. 3Hz, 1H), 3. 27 (d, J=13. 3Hz, 1H), 7. 24-7. 26 (m, 2H), 8. 53-8. 56 (m, 2H).

4) 3を含む油状物質($700 \, \mathrm{mg}$)とジエチルアミン($2.78 \, \mathrm{ml}$ 、 $27 \, \mathrm{mmol}$)のTHF($20 \, \mathrm{ml}$)溶液に塩化銅(I)($15 \, \mathrm{mg}$ 、 $0.15 \, \mathrm{mmol}$)を加え、3時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで抽出し、塩化アンモニウム水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル4: $1 \rightarrow 1:1$)で分離精製し、目的物3ab($101 \, \mathrm{mg}$ 、 $0.47 \, \mathrm{mmol}$ $2 \, \mathrm{by} 14\%$)を得た。【0491】3ab: $^1 \, \mathrm{H}$ NMR(CDC1₃, $250 \, \mathrm{MHz}$)る $^1 \, \mathrm{ppm}$: $^1 \, \mathrm{l}$ 1($^1 \, \mathrm{l}$ 1、 $^1 \, \mathrm{l}$ 2、 $^1 \, \mathrm{l}$ 2、 $^1 \, \mathrm{l}$ 3 $^1 \, \mathrm{l}$ 1、 $^1 \, \mathrm{l}$ 3 $^1 \, \mathrm{l}$ 1 $^1 \, \mathrm{l}$ 1 $^1 \, \mathrm{l}$ 1、 $^1 \, \mathrm{l}$ 2 $^1 \, \mathrm{l}$ 3 $^1 \, \mathrm{l}$ 1 $^1 \, \mathrm{l}$ 3 $^1 \, \mathrm{l}$ 3 $^1 \, \mathrm{l}$ 3 $^1 \, \mathrm{l}$ 4 $^1 \, \mathrm{l}$ 5 $^1 \, \mathrm{l}$ 6 $^1 \, \mathrm{l}$ 5 $^1 \, \mathrm{l}$ 7 $^1 \, \mathrm{l}$ 6 $^1 \, \mathrm{l}$ 7 $^1 \, \mathrm{l}$ 7 $^1 \, \mathrm{l}$ 9 $^1 \, \mathrm{l}$ 9 $^1 \, \mathrm{l}$ 1 $^1 \, \mathrm{l}$ 2 $^1 \, \mathrm{l}$ 3 $^1 \, \mathrm{l}$ 1 $^1 \, \mathrm{l}$ 3 $^1 \, \mathrm{l}$ 1 $^1 \, \mathrm{l}$ 1 $^1 \, \mathrm{l}$ 2 $^1 \, \mathrm{l}$ 3 $^1 \, \mathrm{l}$ 3 $^1 \, \mathrm{l}$ 1 $^1 \, \mathrm{l}$ 2 $^1 \, \mathrm{l}$ 3 $^1 \, \mathrm{l}$ 1 $^1 \, \mathrm{l}$ 2 $^1 \, \mathrm{l}$ 1 $^1 \,$

合成例43

[0492]

【化135】

 $\begin{bmatrix} 0^3 4 9 3 \end{bmatrix}$ 上記スキ $\frac{4}{3}$ ムに従って、3-x $\frac{3 \text{ ac}}{2}$ $\nu-4$ - フェニル安息香酸エチル(3 a c)を合成した。以下に示す。

1) 4-ブロモ安息香酸エチル(23g、100mm o 1)を、発煙硝酸(28g)、濃硫酸(37g)混液に液温 20 \mathbb{C} \sim 31 \mathbb{C} に保ちながら加えた。反応液を氷水(1 y + ν +

[0494] 1; 1 H NMR (CDC1 $_{3}$, 250MHz) δ ppm: 1.42(t, J=7.1Hz, 3H), 4.43(q, J=7.1Hz, 2H), 7.84(d, J=8.4Hz, 1H), 8.08(dd, J=8.4Hz, 1.9Hz, 1H), 8.46(d, J=1.9Hz, 1H).

2) 1 (5.0g、18.2mmol) とフェニルホウ酸(2.67g、21.8mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)ーパラジウム(II)クロライド(630mg、0.90mmol)、トリエチルアミン(7.5ml、53mmol)のDMF(50ml)溶液を6時間加熱還流した。

【0495】反応液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン→ヘキサン:酢酸エチル=4:1)により精製し、3-ニトロ-4フェニル安息香酸エチル(2)(3.0g、11mmo1、60%)を得た。

2: 1 H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ p p m: 1. 44 (t, J=7. 2Hz, 3H), 4. 45 (q, J=7. 2Hz, 2H), 7. 31-7. 36 (m, 2H), 7. 43-7. 57 (m, 3H), 7. 54 (d, J=8Hz, 1H), 8. 27 (dd, J=8. 1, 7Hz, 1H), 8. 49 (d, J=1. 7H

z, 1H).

【0496】3)2(1.0g, 3.7mmo1)の酢酸エチル(10.2m1)、酢酸(6.8m1)溶液に10%パラジウムー炭素(0.1g)を加え、水素雰囲気下 $4\sim5$ 気圧で8時間撹拌した。反応液を濾過し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー((キサン・酢酸エチル $4:1\rightarrow 2:1$)で精製し、3-rミノー4-フェニルー安息香酸エチル(3)(787mg、326mmo1、88%)を得た。

3: ^{1}H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ p p m: 1. 40 (t, J=7. 1Hz, 3H), 4. 37 (q, J=7. 1Hz, 2H), 7. 18 (d, J=7. 8Hz, 1H), 7. 39 \sim 7. 45 (m, 7H).

【0497】4)3(787mg、3.26mmo1)の24%臭化水素酸混液に70% 亜硝酸ナトリウム水溶液(5m1)、臭化銅(1.15g、8mmol)48%臭化水素酸(5m1)溶液を加え、60℃で1時間加熱した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー($^+$ サン:酢酸エチル $8:1 \rightarrow 4:1$)で分離精製し、3-ブロモー4-フェニル安息香酸エチル(4)(541mg、1.7mmol、53%)を得た。

 $4: {}^{1}H$ NMR (CDC1₃, 250MHz) δpp m: 1. 42 (t, J=7. 0Hz, 3H), 4. 41(q, J=7.0Hz, 2H), 7.38-7.49(m, 6H), 8. 19 (dd, J=8.1, 1.6H)z, 1H), 8.34 (d, J=1.6Hz, 1H). [0498] 5) 4 (430mg, 1. 42mmo 1)、トリエチルシリルアセチレン(0.4m1、2. 8 m m o 1) 、ビスー (トリフェニルホスフィン) ーパ ラジウム (II) クロライド (20mg、0.029mm o1)、トリフェニルホスフィン(10mg、0.03 8mmol)、ヨウ化銅(I) (10mg、0.053 mmol)、トリエチルアミン(1.5ml、10.8 mmol)のDMF (1ml)溶液を100℃で1.5 時間加熱した。反応液を酢酸エチルで抽出し、塩化アン モニウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、減圧下溶媒 を留去した。これに4 (541mg、1.77mmo 1)を同様の操作を行い、得た残渣を合わせシリカゲル パート(ヘキサン→ヘキサン:酢酸エチル18:1)に より高極性物質を除いたカップリング生成物を含む油状

【0499】これをTHF(10ml)に溶解させ、1 MテトラノルマルブチルアンモニウムフルオライドTH

物質(916mg)を得た。

F溶液(3.1ml、3.1mmol)を加え、30分 撹拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナト リウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカ ゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン→ヘキサン: 酢酸エチル=40:1)にて精製し、3-エチニルー4 ーフェニル安息香酸エチル3ac(173mg、0.6 9mmol、22%)を得た。

 $3ac: {}^{1}H NMR (CDCl_{3}, 250MHz) \delta$

【0501】上記ルートに従って2を合成した。次に示 す。

1) エチニルマグネシウム(0.5M in THF、145ml、72.5mmol)に4ーフルオロフェニルアセトン(10g、66mmol)のTHF(10ml)溶液を滴下し、次いで無水酢酸(7.5ml、79mmol)を滴下した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲル(70g)に通し、(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル4:1)減圧下溶媒を留去した後、残渣をエーテルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、減圧下溶媒を留去し、1(14.6g、66mmol、定量的)を得た。

[0502] 1: 1 H NMR (CDC1 $_{3}$, 250M Hz) δ ppm: 1.64 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.60 (s, 1H), 3.13 (d, J=13.7Hz, 1H), 3.23 (d, J=13.7Hz, 1H), 6.95-7.03 (m, 2H), 7.22-7.29 (m, 2H).

2) アセテート (1) (7.0g、31.8mmol) とイソニペコチン酸エチル (12.0g、76.4mmol) のTHF (70ml)溶液に塩化銅 (I) (222mg、2.2mmol)を加え、66℃で2時間、86℃で10分間加熱した。減圧下溶媒を留去した。残渣をエーテル (100ml) で抽出し、アンモニア水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を3N塩酸水溶液 (160ml) で抽出した後、水層に3N水酸化ナトリウム水溶液 (150ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタン (300ml) で抽出した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(silica50g、ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、目的物3ad(8.21g、25.8mmol、81%)を得た。

 $\begin{array}{l} \mbox{p p m}: 1. \ 4\ 2\ (\ t\ ,\ \mbox{J} = 7.\ 2\ \mbox{H z}\ ,\ 3\ \mbox{H})\ ,\ 3. \\ \mbox{0 9 (s, 1H)}\ ,\ 4.\ 4\ 1\ (\ \mbox{q}\ ,\ \mbox{J} = 7.\ 2\ \mbox{H z}\ ,\ 2\ \mbox{H}\ ,\ 7.\ 5\ \mbox{9} - \\ \mbox{7.}\ 5\ 0\ (\mbox{m}\ ,\ 4\ \mbox{H}\)\ ,\ 7.\ 5\ \mbox{9} - \\ \mbox{7.}\ 6\ 4\ (\mbox{m}\ ,\ 2\ \mbox{H}\)\ ,\ 8.\ 0\ 6\ (\mbox{d}\ \mbox{d}\ ,\ \mbox{J} = 8.\ 1\ , \\ \mbox{1.}\ 8\ \mbox{H}\ \mbox{z}\ ,\ 1\ \mbox{H}\)\ ,\ 8.\ 2\ 9\ (\mbox{d}\ ,\ \mbox{J} = 1.\ 8\ \mbox{H}\ \mbox{z}\ ,\ 1\ \mbox{H}\)\ . \end{array}$

合成例44

[0500]

【化136】

[0503] 3 a d: 1 H NMR (CDC1 $_{3}$, 250MHz) δ p p m: 1. 20 (s, 3H), 1. 26 (t, J=7. 1Hz, 3H), 1. 67-1. 88 (m, 2H), 1. 89-2. 05 (m, 2H), 2. 20-2. 38 (m, 3H), 2. 38 (s, 1H), 2. 81 (d, J=13. 4Hz, 1H), 2. 97-3. 19 (m, 1H), 3. 02 (d, J=13. 4Hz, 1H), 3. 20-3. 31 (m, 1H), 4. 14 (q, J=7. 1Hz, 2H), 6. 90-7. 0 (m, 2H), 7. 22-7. 29 (m, 2H).

合成例45 【0504】

【化137】

【0505】フェニルアセトン(4g、29.8mmo1)のTHF(10ml)溶液に0.5MエチニルマグネシウムクロライドTHF溶液(71ml、37mmo1)を加え、1時間撹拌した。反応液に、0.5N塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、プロパルジルアルコール3ae(4.36g,27.2mmol,91%)を得た。

[0506] 3 a e: ^{1}H NMR (CDC1 $_{3}$, 250MHz) δ p p m: 1.56 (s, 3H), 2.47 (s, 1H), 2.93 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.01 (d, J=13.2Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 5H).

合成例46

[0507]

【化138】

$$Me \xrightarrow{OH} OH + H = \xrightarrow{OH} Me \xrightarrow{H}$$

【0508】4ーメチルフェノール(1.08g、10 mmol)、プロパルジルアルコール(840mg、10mmol)、トリフェニルホスフィン(2.62g、10mmol)のTHF(10ml)溶液に氷水溶下かきまぜながらジエチルアゾジカルボキシレート(1.58ml、10mmol)を滴下した後、室温で一昼夜放置した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製(展開液、nーヘキサン:酢酸エチル15:1)し、目的とするエーテル体3af(260mg、

1. $5 \, \text{mmo} \, 1$ 、収率 $1 \, 5 \, \%$)を得た。 3 a f : 1 H NMR(CDC 1_{3} , $3 \, 0 \, 0 \, \text{MHz}$) δ p p m : 1. $6 \, 2$ (s, $6 \, \text{H}$) , 2. $3 \, 0$ (s, 3 H) , 2. $5 \, 2$ (s, $1 \, \text{H}$) , 7. $0 \, 5 \, - \, 7$. $1 \, 5$ (m, $4 \, \text{H}$) .

合成例47

以下の方法で3agを合成した。

[0509]

【化139】

【0510】1)2-フェニルプロピオンアルデヒド (6.7g、50mmol)のジクロロメタン (450ml)溶液にトリフェニルホスフィン (52g、200mmol)、四臭化炭素 (33.2g、100mmol)を0℃にて加え撹拌した。反応液を濾過後、減圧下濃縮し残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、1 (11.2g、39mmol、77%)を得た。2)1 (11.2g、39mmol)に40%トリトン Bメタノール溶液 (73ml)、ジエチルアミン (55ml、540mmol)を加え撹拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3ag (2.7g、13.4mmol、35%)を得た。

[0511] 3 a g : 3 ag H NMR (CDC13, 30 0MHz) δ p p m : 1. 04 (t, J=7. 2Hz, 6H), 1. 58 (s, 3H), 2. 24 (s, 1H), 2. 43 (dt, J=7. 2, 13. 8Hz, 1H), 2. 45 (dt, J=7. 2, 13. 8Hz, 1H), 2. 67 (dt, J=7. 2, 13. 8Hz, 1H), 2. 69 (dt, J=7. 2, 13. 8Hz, 1H), 2. 69 (dt, J=7. 2, 13. 8Hz, 1H), 7. 22-7. 33 (m, 5H), 7. 71-7. 74 (m, 1H).

合成例48

以下の方法で3ahを合成した。

[0512]

【化140】

【0513】1)2ーブロモービフェニル(1g、4.29mmo1)のTHF(40ml)溶液に1.7Mノルマルブチルリチウムへキサン溶液(3ml、5.15mmol)を-78℃にて滴下した。30分撹拌後、ジメチルホルムアミド(0.5ml、6.45mmol)を加え室温とした後、塩化アンモニウム水溶液を注いだ。酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で分離精製し1(748mg、4.1mmol、96%)を得た。2)1(748mg、4.1mmol)のジクロロメタン(40ml)溶液に0℃にてトリフェニルホスフィン

(4.3g、16.4mmo1)、四臭化炭素(2.72g、8.2mmo1)を加え、30分撹拌した。これにペンタン(160ml)を加え濾過した濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン)で精製し、2(1.21g、3.57mmo1、87%)を得た。

【0514】3)2(2.29g、6.77mmol)のTHF(20ml)溶液に-78℃にて、1.7M/ルマルブチルリチウムへキサン溶液(3.98ml、6.77mmol)を加え室温とした。反応液に水を加え、有機層を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン)にて精製し、3ah(796m

g、4.47mmol、66%) を得た。 3ah: ¹H NMR (CDCl₃,300MHz) δ ppm:3.03(s,1H),7.30-7.43 (m,6H),7.57-7.60(m,3H).

合成例49

[0515]

【化141】

合成例5

【0516】アセテート体(1)(1.0g、4.54 mmo1)、ジエチルアミン(1.02ml,9.86 mmo1)、塩化銅(I)(30.7mg、0.31m

OAC OAC

【0518】1) シクロヘキシルアセトン(2g、1 4. 3 mm o 1) のTHF溶液に、0. 5 Mエチニルマ グネシウムクロライドTHF溶液(86ml、43mm o 1) を滴下し、3時間加熱還流した。反応液に氷冷下 無水酢酸(4.75ml、50.1mmol)を加え撹 拌した。反応液にエーテルを加え、塩化アンモニウム水 溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗 浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留 去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=16:1)にて分離精製し、 1 (1.95g、9.36mmol、65%) を得た。 [0519] 2) 1 (1. 95g, 9. 36mmo 1)、ジエチルアミン(2.1ml、20.3mmo 1)、塩化銅(I) (63mg、0.64mmo1)の THF (40m1)溶液を30分加熱還流した。減圧下 溶媒を留去し、エーテルで希釈したのち、希塩酸水溶液 で抽出した。水層を水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ 性とし、ジクロロメタンで抽出後、有機層を減圧下濃縮 し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキ サン:酢酸エチル=5:1) にて分離精製し3 a i (8) 99mg、4.06mmol、43%) を得た。 3 a j: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm:1.06(t, J=7.1Hz, 6H), 1.12-1.68 (m, 11H), 1.35 (s, 3H), 1.74-1.78 (m, 1H), 1.88-1. 92 (m, 1H), 2. 20 (s, 1H), 2. 6 4 (q, J=7.1 Hz, 4H).

mo1)のTHF(20m1)溶液を30分加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、エーテルで希釈したのち希塩酸水溶液で抽出した。水層を水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を減圧下濃縮し3ai(296mg、1.35mmo1)を得た。

3 a i : 1 H NMR (CDC1 $_{3}$, 300MHz) δ p p m : 1. 11 (t, J=7. 1Hz, 6H), 1. 23 (s, 3H), 2. 29 (s, 1H), 2. 74 (d, J=13. 2Hz, 1H), 2. 77 (q, J=7. 1Hz, 4H), 3. 04 (d, J=13. 2Hz, 1H), 6. 80-6. 83 (m, 2H), 7. 2 2-7. 26 (m, 2H).

合成例50

[0517]

【化142】

3aj 以下の方法で3akを合成した。

[0520]

【化143】

【0521】 1) 2,22-シメチル-3-フェニル-1-プロパノール(1. 64g、10mmol)のジクロロメタン(150m1)溶液にピリジニウムクロロクロメート(3. 23g、15mmol)を加え撹拌した。反応液をセライトを用い濾過し、濾液を減圧下濃縮し得られた残渣をカラムクロマトグラフィー($^+$ +サン:酢酸エチル $^+$ 1:1)で精製し1(1. 61g、9. 96mmol、99. 6%)を得た。

【0522】2)2,2-ジメチル-3-フェニル-1ープロパノール(1)(1.94g、12mmol)のジクロロメタン(50ml)溶液にトリフェニルホスフィン(12.6g、48mmol)、四臭化炭素(8.0g、24mmol)を加え撹拌した。反応液を減圧下濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン→ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し2(2.26g、7.11mmol)のTHF(50ml)溶液に-78℃にて1.6Mノルマ

ルブチルリチウムヘキサン溶液(9.8ml、15.6

mmo1)を滴下した。反応液を室温とし、水を加え反応を停止し、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン)で洗浄し、3ak(1.02g,6.45mmo1,91%)を得た。

 $3 \text{ a k}: {}^{1}\text{H} \quad \text{NMR} \quad (\text{CDCl}_{3}, 300\text{MHz}) \quad \delta$ ppm: 1. 22 (s, 6H), 2. 14 (s, 1H), 2. 72 (s, 2H), 7. 26-7. 27 (m, 5H).

合成例52

以下のスキームに従って、4を合成した。

[0524]

【化144】

$$\longrightarrow \bigcup_{\text{OM e}}^{\text{OA c}} \longrightarrow \bigcup_{\text{OM e}}^{\text{NE t}_2}$$

【0525】1) ³ ーメトキシフェニルア ³ a ² y (3.28g、20mmol)を合成例35の2の合成法と同様の方法で反応を行い1(7.17g、17.9mmol、90%)を得た。1(7.17g、17.9mmol)のTHF(100ml)溶液に1MテトラノルマルブチルアンモニウムフルオライドTHF溶液(18ml、18mmol)を滴下し撹拌した。反応液に水を加

え、酢酸エチルで抽出後減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、2(3.71g、19.5mmo1、98%)を得た。

【0526】2)2(3.71g、19.5mmol)のTHF(20ml)溶液に-78^Cにて1MナトリウムへキサメチルジシラジドTHF溶液(21.5ml、21.5mmol)を滴下し次いで0^Cにて無水酢酸(2.19g、21.5mmol)を加えた。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、3(2.08g、8.95mmol、46%)を得た。

【0527】3)3(2.08g、8.95mmo1)のTHF(10m1)溶液にジエチルアミン(2m1)、塩化銅(60mg、0.61mmo1)を加え加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、3a1(559mg、2.28mmo1、25%)を得た。

 $3 \text{ a } 1: {}^{1}\text{H} \quad \text{NMR} \quad (\text{CDC1}_{3}, \ 300 \text{MHz}) \ \delta$ ppm: 1. 20 (t, J=7. 1Hz, 6H), 1. 24 (s, 3H), 2. 28 (s, 1H), 2. 70 (d, J=13. 2Hz, 1H), 2. 77 (q, J=7. 1Hz, 2H), 2. 78 (q, J=7. 1Hz, 2H), 3. 03 (d, J=13. 2Hz, 1H), 3. 59 (s, 3H), 6. 80-6. 83 (m, 2H), 7. 22-7. 26 (m, 2H). 合成例 5 3

[0528]

【化145】

$$\longrightarrow \bigvee_{N \downarrow_{N}} \bigvee_{N}$$

【0529】上記ルートに従ってピリミジン誘導体2 p、2qを合成した。

1) 4, 6-ジクロロ-5-ニトロピリミジン (9.3 g、48mmol)をJ, Chem. Soc. 99, (1951)、W. R. Boon, W. C. M. Jones and G. R. Ramageの方法で反応を行い、4-アミノ-6-クロロ-5-ニトロピリミジン (2p) (4.4g、25mmol、52%)を得た。

【0530】2)4-アミノ-6- ρ ロロ-5-ニトロピリミジン2p(5. 0g、28mmo1)を J. Am. Chem. Soc. 75, 263(1953)、R. K. Robins, 6の方法で反応を行い、4, 5-ジアミノ-6- ρ ロロピリミジン(1)(2. 5g、17mmo1、60%)を得た。

3) 4, 5-ジアミノ-6-クロロピリミジン (1) (1. 9g、13mmol)をJ. Am. Chem. S

oc., 78, 225 (1956) J. W. Dalyらの方法で反応を行い、4-クロロ-6, 7-ジメチルプテリジン(2q) (1.9g、9.8mmol、75%) を得た。

合成例54

[0531]

【化146】

【0532】発煙硝酸(7.5m1)と濃硫酸(38m1)混液に、30~35℃にて2,4-ジアミノ-6-クロロピリミジン(7.2g、0.05mo1)を少量ずつ加え、30分撹拌した。反応液を氷(250g)に注ぎアンモニア水溶液でpH9とした後、結晶を濾取し、減圧下乾燥させ、2,4-ジアミノ-5-ニトロ-6-クロロピリミジン(2r)(4.6g、0.0262mo1、52%)を得た。合成例55

[0533]

【0536】上記ルートに従い6-ヨード-9-メチル プリン(2t)を合成した。次に示す。

1)水素化ナトリウム(60%油性、77mg、1.9 mmol)のTHF(2ml)混液に6-クロロプリン(251mg、1.6mmol)のTHF(2ml)、DMF(2ml)溶液を加えた。次いでヨウ化メチル(0.12ml、1.9mmol)を加えた後水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃:MeOH=10:1)で分離精製し、6-クロロー9ーメチルプリン(1)(167mg、1.08mmol、61%)、6-クロロー7ーメチルプリン(69mg、0.41mmol、25%)を得た。

[0537] 1: 1 H NMR (CDC1 $_{3}$, 250M

【化147】

2 s

【0534】55~58%ヨウ化水素酸(50m1)に 水冷下クロロキナゾリン(5.0g、22.3mmo 1)を少量づつ加え2時間撹拌した。水(50m1)を 注ぎ、黄色結晶を濾取した後、クロロホルム(300m 1)に溶解させ、5%アンモニア水溶液、水の順に洗浄 し、Na₂SO₄で乾燥後、溶媒を留去(6.0g、1 8.9mmo1、収率85%)でヨードキナゾリン(2 s)を得た。

 $2 \text{ s}: {}^{1}\text{H} \text{ NMR (DMSO-d}_{6}, 250\text{MH z})$ $\delta \text{ ppm}: 4.0 \text{ (s, } 3\text{ H)}, 4.01 \text{ (s, } 3\text{ H)}, 7.14 \text{ (s, } 1\text{H)}, 7.35 \text{ (s, } 1\text{H)}, 8.69 \text{ (s, } 1\text{H)}.$

E I -MASS 316 (M^+) , 189 (M-I) 合成例 56

[0535]

【化148】

N N N Me

2 t

Hz) $\delta p p m : 3.95 (s, 3H), 8.12 (s, 1H), 8.78 (s, 1H).$

2) ヨウ化水素酸(55%、2m1)に氷冷下6-クロロー9ーメチルプリン(1)(175mg、1.0mm o 1)を加え1.5時間撹拌した。反応液にアンモニア水溶液を注ぎ、酢酸エチル、クロロホルムの順に抽出した。 有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、6-ヨード-9-メチルプリン(2t)(233mg、0.89mm o 1、89%)を得た。

2 t; ^{1}H NMR (CDC l_{3} , 250MHz) δp pm: 3.93 (s, 3H), 8.13 (s, 1H), 8.65 (s, 1H).

実施例128

[0538]

【化149】

$$\begin{array}{c|c}
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & &$$

【0539】プロパルジルアミン3am (1.00g、3.2mmol)とクロロキナブリン2j(835mg、3.2mmol)を実施例7と同様に反応を行い、目的物(1.37g、2.74mmol、86%)を赤褐色油状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ p p m: 1. 25 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.50 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.56 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.75 -1.90 (m, 2H), 1.93-2.08 (m, 2 H), 2. 13-2. 50 (m, 5H), 2. 81-2. 92 (m, 2H), 3. 13-3. 39 (m, 2H), 4. 14 (q, J=7.0Hz, 2H), 4. 17 (q, J=7.0Hz, 2H), 4. 28 (q, J=7.0Hz, 2H), 7. 16-7. 32 (m, 6H), 7. 46 (s, 1H), 9. 06 (s, 1H). 実施例129

【0540】 【化150】

【0541】実施例128で得たエステル体(1.20g、2.26mmol)を実施例8と同様に反応を行い、目的物(1.00g、1.99mmol、88%)を得た。

白色結晶

IR (KBr) $v c m^{-1}$: 3 4 2 2, 2 9 8 4, 2 9 3 7, 2 8 0 8, 2 2 1 4, 1 7 1 8, 1 6 1 2, 1 5 7 7, 1 5 0 0, 1 4 6 9, 1 3 9 6, 1 3 6 9, 1 2 3 6, 1 0 4 3, 9 3 9, 8 5 2, 8 2 5, 7 4 8, 7 0 0, 6 3 2.

¹H NMR (DMSO- d_6 , 250MHz) δ p p m: 1. 35 (t, J=6. 9Hz, 3H), 1. 41

 $\begin{array}{c} (\,t\,,\;\; J=6.\;\; 9\,H\,z\,,\;\; 3\,H)\;,\;\; 1.\;\; 5\,5\;\; (\,s\,,\;\; 3\,\\ H)\;,\;\; 1.\;\; 5\,7-1.\;\; 7\,2\;\; (m,\;\; 2\,H)\;,\;\; 1.\;\; 8\,0-\\ 1.\;\; 9\,5\;\; (m,\;\; 2\,H)\;,\;\; 2.\;\; 0\,4-2.\;\; 4\,0\;\; (m,\;\; 4\,\\ H)\;,\;\; 2.\;\; 4\,2-2.\;\; 5\,0\;\; (m,\;\; 1\,H)\;,\;\; 2.\;\; 7\,0-\\ 2.\;\; 8\,2\;\; (m,\;\; 2\,H)\;,\;\; 3.\;\; 0\,1-3.\;\; 2\,4\;\; (m,\;\; 2\,\\ H)\;,\;\; 4.\;\; 1\,4\;\; (q,\;\; J=6.\;\; 9\,H\,z,\;\; 2\,H)\;,\;\; 4.\;\; 2\,\\ 5\;\; (q,\;\; J=6.\;\; 9\,H\,z,\;\; 2\,H)\;,\;\; 7.\;\; 1\,2-7.\;\; 3\,0\\ (m,\;\; 5\,H)\;,\;\; 7.\;\; 3\,3\;\; (\,s\,,\;\; 1\,H)\;,\;\; 7.\;\; 3\,9\;\; (\,s\,,\;\; 1\,H)\;,\;\; 8.\;\; 9\,8\;\; (\,s\,,\;\; 1\,H)\;. \end{array}$

実施例130 【0542】

【化151】

【0543】プロパルジルアミン3i(385mg、1.29mmo1)と4-クロロー6-ニトロキナゾリン2u(270mg、1.29mmo1)を、実施例7と同様に反応を行い、目的物(578mg、1.22mmo1、95%)を赤茶色油状物質として得た。

IR (neat) ν c m⁻¹: 3379, 2932, 28 10, 2208, 1728, 1622, 1577, 15 27, 1485, 1439, 1412, 1356, 13 40, 1263, 1178, 1045, 962, 85 2, 806, 744, 702.

[0544] ¹H NMR (CDC1₃, 300MH z) δ ppm: 1. 26 (t, J=6.9Hz, 3 H), 1. 56 (s, 3H), 1. 75-1.95 (m, 2H), 2. 00-2.13 (m, 2H), 2.

27-2.62 (m, 3H), 3.11 (d, J=13. 2 Hz, 1 H), 3. 2 6 - 3. 3 2 (m, 1)H), 3. 29 (d, J = 13. 2 H z, 1 H), 3. 45-3.55 (m, 1H), 4.15 (d, J=6. 9 Hz, 2 H), 7.21-7.33 (m, 3 H), 7. 35-7. 38 (m, 2H), 8. 19 (d, J= 9. 2 H z, 1 H), 8. 66 (dd, J = 9. 2, 2. 4 Hz, 1 H), 9. 09 (d, J = 2. 4 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H).

実施例131

[0545]

【化152】

【0546】3an (1.0g、3.3mmol) とク ロロキナゾリン (830mg、3.14mmo1) を、 実施例7と同様に反応を行い、目的物(870mg、 1. 62mmo1、52%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ p p m: 1. 34 (t, J = 7. 0 Hz, 3 H), 1. 54(t, J=7.0 Hz, 3H), 2.44 (s, 3)H) , 3. 63 (q, J = 7. OHz, 2H), 4. 2

$$\longrightarrow \underbrace{\begin{array}{c} N \\ E \text{ t O OE t} \end{array}}_{\text{OE t}} \underbrace{\begin{array}{c} N \\ N \\ N \\ T \text{ s} \end{array}}_{\text{T s}}$$

5 (q, J=7.0 Hz, 2H), 7.15 (s, 1)H), 7.24-7.46 (m, 7H), 7.68-7. 71 (m, 1 H) , 7. 70 (d, J=8.3 H)z, 2H), 7.85 (d, J=8.3Hz, 2H), 9. 07 (s, 1H).

実施例132

[0547]

【化153】

【0548】実施例131でトシル体(140mg、 0. 26mmol) のエタノール (4ml) 、THF (2m1)、混合溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.5m1、0.5mmo1)を加え、4.5時間撹 拌した。反応液に1規定塩酸水溶液(1m1)を加えジ クロロメタンで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、 無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホ ルム→クロロホルム:メタノール 30:1) にて精製 し、目的物 (68mg、0.18mmol、68%) を 得た。

【0549】淡黄色結晶

m. p. 201-204°C

IR (KBr) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 3412, 3155, 298 4, 2910, 2361, 2341, 2183, 161 2, 1572, 1531, 1502, 1458, 142 9, 1344, 1332, 1234, 1201, 114 9, 1037, 935, 852, 837, 783, 75 2, 698, 630, 617, 605.

¹H NMR (CDC1₃, 250MHz) δ ppm: 1. 34 (t, J = 7. 0 Hz, 3H), 1. 55(t, J=7.0Hz, 3H), 3.64(q, J=7. $0 \, \text{Hz}$, $2 \, \text{H}$), 4. $2 \, 6$ (q, J = 7. $0 \, \text{Hz}$, 2H), 6.98-7.02 (m, 1H), 7.24-7. 32 (m, 3H), 7. 34-7. 43 (m, 3H), 7.75-7.79 (m, 2H), 8.90-9. 10 (m, 1H), 9.06 (s, 1H). TOF-MS m/z; 384 (M+H).

実施例133

[0550]

【化154】

【0551】実施例132で得た物質(50mg、0. 13mmol)のDMF (2ml)溶液に60%水素化

ナトリウム (6.2g、0.16mmol) を加え次い でヨウ化メチル $(8.9 \mu 1, 0.143 mmo 1)$ を

加えた。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。 有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾 燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム クロマトグラフィー(クロロホルム→クロロホルム:メ タノール=40:1)で精製し、得られた結晶をエーテ ルで洗浄し、目的物質(21mg、0.053mmo 1、41%)を得た。

【0552】黄色結晶

m. p. $136-137.5^{\circ}$

IR (KBr) v cm⁻¹: 3427, 2982, 293 4, 2361, 2341, 2189, 1612, 157 0, 1502, 1452, 1417, 1400, 135 9, 1342, 1232, 1201, 1155, 103 7, 900, 829, 775, 742, 698, 65 3, 605, 584

¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ p p m: 1. 33 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.55 (t, J=7.0Hz, 3H), 3.61 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.26 (q, J=7.0Hz, 2H), 6.79 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.23-7.40 (m, 5H), 7.71-7.75 (m, 2H), 9.05 (s, 1H).

TOF-MS m/z; 398 (M+H)

実施例134

[0553]

【化155】

【0554】実施例132で得た物質(100mg、0.26mmol)と、ブロモ酢酸エチルエステル(65mg、0.39mmol)を実施例132と同様に反応を行い、目的物(68mg、0.145mmol、55%)を得た。

白色結晶

mp. 174-175°C

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3425, 2982, 2953, 2363, 2202, 1739, 1614, 1570, 1500, 1458, 1444, 1363, 1313, 1232, 1205, 1161, 1035, 1024, 850, 825, 777, 740, 700, 628, 607, 592.

[0555] ¹H NMR (CDC1₃, 300MH

z) δ p p m : 1. 3 2 (t, J=7.0Hz, 3 H), 1. 3 3 (t, J=7.0Hz, 3H), 1. 5 4 (t, J=7.0Hz, 3H), 3. 6 3 (q, J=7.0Hz, 2H), 4. 2 5 (q, J=7.0Hz, 2H), 4. 2 8 (q, J=7.0Hz, 2H), 4. 6 8 (s, 2H), 6. 8 4-6. 8 5 (m, 1H), 7. 2 2-7. 2 9 (m, 4H), 7. 3 3-7. 3 9 (m, 2H), 7. 7 3-7. 7 7 (m, 2H), 9. 0 5 (s, 1H).

TOF-MS m/z; 470 (M+H)

実施例135

[0556]

【化156】

$$E t O O E t N O E t O O E T N O O E T O O E$$

【0557】実施例134で得たエチルエステル体(35mg、0.0745mmol)を実施例8と同様に加水分解反応を行い、目的物(30mg、0.068mmol、91%)を得た。

黄色結晶

230~244℃ 熱分解

IR (KBr) $v c m^{-1}$: 3 4 2 7, 3 1 2 3, 2 9 8 6, 2 9 4 1, 2 4 9 0, 2 3 6 4, 2 1 9 5, 1 9 5 7, 1 7 2 0, 1 6 1 2, 1 5 7 4, 1 5 3 1, 1 5 0 0, 1 4 5 0, 1 4 0 0, 1 3 6 3, 1 3 1 5, 1 2 4

2, 1159, 1035, 931, 898, 785, 7 46, 698, 611

¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ p p m: 1.30 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.42 (t, J=6.9Hz, 3H), 3.78 (q, J=6.9Hz, 2H), 4.26 (q, J=6.9Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 7.24 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.59 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.72-7.73

(m, 1H), 7.74-7.75 (m, 1H), 8. [0558] 99 (s, 1H), 12.9-13.4 (m, 1H). [表174] TOF-MS m/z; 442 (M+H)

実施例136	目的化合物	出 発 化 合 物	方法	収率, %	性状/融点/その他
BtO 0	N H NSO ₂ Ph Me Me	NON C1 NHSO2Pti BtO OBt ,	B P1a P3 (Et ₂ 0)	89	黄色粉末結晶 mp 134.5-136.0℃
スペクトルラ ¹ H NMR (CDC1 , 6H), 4, 29 (q 7, 27 (s, 1H).		t, J≈7. OHz, 3H), 1, 57(t, J=7. OHz, 3H), 1, 7 J=7. OHz, 2H), 5, 19(s, 1H), 7, 27-7, 42(m, 3 (m, 2H), 9, 01(s, 1H)	: 1613, 15	ν cm ⁻¹ :34 01, 1229, 11	43, 3096, 2880, 2226, 65, 1028.
実施例137	目的化合物	出 発 化 合 物	方法	収率、%	性状/融点/その他
Pto OEt	Ne CO ₂ Et	Ett OBt CO ₂ Bt	B Pla	100	粘稠性赤褐色油状
スペクトルラ	=-9				
¹ H NMR (CDC1 3H), 1, 50 an (m, 4H), 2, 52 2H), 7, 18-7.	3, 300MHz) δ ppm:1, 22 d 1,51(2t, J=7, 0 and -2, 85(m, 3H), 3, 02-3, 4 39(m, 7H), 9, 08(s, 1H),	and 1.24(2t, J=7.1 and 6.9Hz, 3H), 1.44 7.0Hz, 3H), 1.56(t, J=6.9Hz, 3H), 1.43-2. 8(m, 4H), 4.00-4.20(m, 4H), 4.28(q, J=7.0	3(s. 04 Hz.		
59]		【表 1 ′			

-収率, % 性状/融点/その他 出 発 化 合 物 方 法 実施例138 目的化合物 79 黄色顆粒状固体 D P2 mp 82-94°C CO₂H CD₂Et Мē OEt IR(KBr) ν cm $^{-1}$:3428, 2982, 2938, 2214, 1717, 1499, 1233. スペクトルデータ ¹H NMR(CDCi₃, 300MHz) δ ppm:1, 43-1, 62 (m, 9H), 1, 66-2, 10 (m, 4H), 2, 58-2, 88 (m, 3H), 3, 01 and 3, 13 (2d, J=13, 6Hz and 13, 3Hz, 1H), 3, 32 and 3, 38 (2d, J=13, 3Hz and 13, 6Hz, 1H), 3, 32-3, 52 and 3, 58-3, 70 (m, 1H), 3, 88-4, 12 (m, 2H), 4, 283 and 4, 275 (2q, J=7, 0Hz and 7, 0Hz, 2H), 7, 06 and 7, 17 (2s, 1H), 7, 23-7, 39 (m, 6H), 9, 08 and 9, 09 (2s, 1H). 収率, % 性状/融点/その他 実施例139 目的化合物 出発化合物 方 法 66 粘稠性褐色油状 P1a Me_ Me. CO₂Me CO₂Me 0Et Œt スペクトルデータ ¹H MMR(CDC1₃, 300MHz) & ppm: 1, 46(t, J=7, 0Hz, 3H), 1, 50-1, 76(m, 12H), 1, 76-1, 9 0(m, 1H), 1, 92-2, 05(m, 1H), 2, 41(m, 1H), 3, 04(s, 2H), 3, 12(m, 1H), 3, 67(s, 3H), 3, 90(q, J=6, 9Hz, 2H), 4, 27(q, J=7, 0Hz, 2H), 7, 10(s, 1H), 7, 20-7, 30(m, 4H), 7, 35-7, 45(m, 2H), 9, 07(s, 1H).

【0560】 【表176】

実施例140	目的化合物	出発化合物	方 法	収率, %	性状/融点/その他
Eto OEt	H N Me CCO ₂ H	Etd OBt CO ₂ Me	D P3 (EtOH)	9 0	白色粉末結晶 mp 166-168℃
スペクトルラ ¹ H NMR(CDCi , 3H), 1, 50-1 nd 3, 13(2d, 0Hz, 2H), 4, 9 m, 2H).	3, 300MHz) δ ppm:1, 46(, 78(m, 5H), 1, 80-1, 94(J=13, 1Hz, 2H), 3, 05-3,	t, J=7. OHz, 3H), 1.56(t, J=7. OHz, 3H), 1.6 m, 1H), 1.98-2.20(m, 2H), 2.52(m, 1H), 3.0 20(m, 1H), 3.92(q, J=7. OHz, 2H), 4.28(q, J), 7.20-7.31(m, 3H), 7.28(s, 1H), 7.37-7.	1503, 12 3(s 6 a =7,	νcm ⁻¹ :34 36, 1051.	28, 2936, 2216, 1684,
実施例141	目的化合物	出 発 化 合 物	方 法	収率、%	性状/融点/その他
EtO OEt		Etto OBt , CO Me	B Pla Plb	8 0	茶褐色アモルファス

ĈO₂Me

1H NMR(CDC1₈, 300MHz) δ ppm: 1, 37 (t, J=6, 9Hz, 3H), 1, 54 (t, J=7, 0Hz, 3H), 1, 95-2, 99 (m, 2H), 2, 35-2, 60 (m, 4H), 2, 61-2, 89 (m, 6H), 3, 67 (q, J=6, 9Hz, 2H), 3, 69 (s, 3 H), 4, 25 (q, J=7, 0Hz, 2H), 6, 74-7, 05 (m, 3H), 7, 12-7, 26 (m, 4H), 9, 06 (s, 1H).

[0561]

【表177】

16 NMR(CDC1 ₈ , 300MHz)	0.5℃ 							
H NMR (CDC1 g, 300MHz)								
NON DB 8.6 料網件相由:	18 NMR (CDC1 ₈ , 300MHz) δ ppm: 0. 88-1. 07 (m, 2H), 1. 35-1. 50 (m, 3H), 1. 47 (t, J=6. 9 ltz, 3H), 1. 56 (t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 76-2. 06 (m, 4H), 2. 22 (m, 1H), 2. 70 a lnd 2, 73 (2d, J=11, 3Hz, 2H), 3. 07 (2d, J=13. 2Hz, 2II), 3. 66 (s, 3II), 3. 96 (q, J=7. 0Hz)							
N ○ N	その他							
OBt CO ₂ Me Plb	油状							
スペクトルデータ								
1H NNR (CDC1 ₃ , 300MHz) δ ppm: 1. 37 and 1. 5i (2s, 3H), 1. 47 and 1. 48(2t, J=7. 0 Hz and 7. 0Hz, 3H), 1. 57(t, J=6. 9Hz, 3H), 1. 86-2. 32(m, 4H), 2. 83-3. 55(m, 4H), 3. 72 and 3. 74(2s, 3H), 3. 90-4. 20(m, 3H), 4. 28(q, J=7. 0Hz, 2H), 7. 06-7. 50(m, 7H), 9. 09(s, 1H)								

[0562]

【表178】

実施例144	目的化合物	出 発	化 合 物	方法	収率, %	性状/融点/その他	
NON OEt OEt	H H CO ₂ H	NON OBt OEt	H H CO ₂ Me	D P3 (EtOH, H ₂ 0)	6 4	白色粉末結晶 mp 150-154℃	
スペクトルデータ 1H NMR(DMSO, 300MHz)							
実施例145	目的化合物	出 発	化 合 物	方法	収率. %	性状/融点/その他	
NÔ!	COORT	NÔN CI	COODE t	B Pla	4 8	粘性油状物質	

IR(neat) \(\nu\) cm^-1:3447, 2982, 2932, 2361, 2342, 2224, 1612, 1505, 1379, 1363, 1200, 1-7. OHz, 3H), 3, 76(q, J=7, OHz, 2H), 4, 19(q, J=7, 1Hz, 2H), 4, 23(s, 2H), 4, 25(q, J=7, OHz, 2H), 4, 55(s, 2H), 6, 83-6, 93(\(\mu\), 3H), 7, 23-7, 31(\(\mu\), 4H), 9, 04(s, 1H)

[0563]

【表179】

実施例146	目的化合物	出発化合物	方 法	収率,%	性状/融点/その他	
~0 ~0	COOH	NON COORt	D P3 (MeOH)	4 4	mp 198-202°C	
スペクトルテ	±−9		2485, 23 1343, 12	367, 1944, 17	.22, 9057, 2982, 2930, 17, 1601, 1501, 1451, 46, 903, 856, 752, 693, +, 30)	
実施例147	目的化合物	出発化合物	方 法	収率, %	性状/融点/その他	
NO CI	OBt OBt	NON CI OEt	B Pla	17	粘稠油状物質	
スペクトルデータ ¹ H NMR(CDC1 ₃ , 300MHz) δ ppm: 1, 27 (t, J=7, 1Hz, 3H), 1, 49 (s, 3H), 1, 81-1, 89 (m, 2H), 1728, 1555, 1526, 1445, 1379, 1350, 1263, 1179, 201-2, 10 (m, 2H), 2, 41-2, 52 (m, 3H), 3, 03 (d, J=13, 4Hz, 1H), 3, 27-3, 31 (m, 1H), 3, 29 (d, J=13, 4Hz, 1H), 3, 41-3, 46 (m, 1H), 4, 16 (q, J=7, 1Hz, 2H), 7, 23-7, 38 (m, 5H), 7, 75 (s, 1H), 9, 33 (s, 1H), 9, 38 (s, 1H).						

[0564]

【表180】

実施例148	目的化合物	出 発 化	合 物	方 法	収率, %	性状/融点/その他
NON 0	O DE t		OBt	B Pla	7 9	粘稠性油状物質
IR(neat) ν cm ⁻¹ :3428, 2982, 2982, 2881, 2216, 1728, 1615, 1543, 1462, 1366, 1211.						

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) & ppm: 1. 26 (t, J=6, 9Hz, 3H), 1. 45 (s, 3H), 1. 75-1, 89 (m, 2H), 1. 179, 1036, 949, 855, 702, 1, 199-2, 04 (m, 2H), 2. 39-2, 52 (m, 3H), 3, 04 (d, J=13, 5Hz, 1H), 3, 26 (d, J=13, 5Hz, 1H), 3, 24-3, 27 (m, 1H), 3, 29-3, 41 (m, 1H), 4, 15 (q, J=6, 9Hz, 2H), 6, 18 (s, 1H), 6, 19 (s, 1H), 7, 24-7, 38 (m, 7H), 9, 06 (s, 1H).

実施例149 目的化合物	出 発 化 合 物	方 法	収率 , %	性状/融点/その他
Q O COOCH3	0 0 0 N COOCH3	B Pla	7 7	粘稠性油状物質

[0565]

【表181】

実施例150	目的化合物	出発化合物	方法	収率,%	性状/融点/その他		
NÔN O	™ COOH	0 C00CH3	D P3 (MeOH)	86	шр 177°С		
$ \begin{array}{c} \mathbb{Z} \times \mathcal{D} \upharpoonright \mathcal{N} \overrightarrow{\mathcal{T}} - \mathcal{P} \\ \stackrel{\text{1}{\text{H}}}{\text{NMR}}(\text{CDC1}_3, 300\text{MHz}) \delta \text{ppm}; 1, 35 (t. J=7.5\text{Hz}, 3\text{H}), 1, 60 (s. 3\text{H}), 2, 66 (t. J=6.6\text{Hz}, 2\text{H}), 3, 39 (d. J=12.9\text{Hz}, 1\text{H}), 3, 10 (q. J=7.5\text{Hz}, 1\text{H}), 3, 13 (q. J=7.5\text{Hz}, 1\text{H}), 3, 29 (t. J=6.6\text{Hz}, 2\text{H}), 3, 39 (d. J=12.9\text{Hz}, 1\text{H}), 6, 18 (s. 1\text{H}), 6, 20 (s. 1\text{H}), 7, 13 (s. 1\text{H}), 7, 27-7, 40 (m. 6\text{H}), 9, 00 (s. 1\text{H}). \end{array} $							
実施例151	目的化合物	出 発 化 合 物	方 法	収率,%	性状/融点/その他		
NÔN O	N OH	N ON OBt	D P3 (MeOH)	6 9	mp 2I6℃		

スペクトルデータ

IR(KBr) ν cm $^{-1}$:3416, 2928, 2512, 2361, 2216, 1923, 1715, 1549, 1481, 1462, 1368, 1223, 1036, 937, 858, 706.

 $SIMS m/z = 444([M+H]^+ 20)$

[0566]

【表182】

実施例152	目的化合物	出 発	化合物	方 法	収率,%	性状/融点/その他
N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	N OBt	NÔN CI NON .	N OBt	B Pla	9 1	粘稠性油状物質

スペクトルデータ

 $\begin{array}{l} \text{1H MMR}(\text{CDC1}_3, 300\text{MHz}) \ \delta \ \text{ppm}: 1, 26(t, J=7, 2\text{Hz}, 3\text{H}), 1, 44(s, 3\text{H}), 1, 81-1, 87(m, 2\text{H}) \\ \text{1}, 1, 97-2, 02(m, 2\text{H}), 2, 30-2, 54(m, 3\text{H}), 3, 07(d, J=13, 4\text{Hz}, 1\text{H}), 3, 15(s, 6\text{H}), 3, 24-3, 28(m, 1\text{H}), 3, 26(d, J=13, 4\text{Hz}, 1\text{H}), 3, 40-3, 48(m, 1\text{H}), 4, 14(g, J=7, 2\text{Hz}, 2\text{H}), 6, 64\\ \text{(s, 1\text{H})}, 7, 22-7, 30(m, 3\text{H}), 7, 33-7, 37(m, 2\text{H}), 8, 99(s, 1\text{H}), 9, 14(s, 1\text{H}). \end{array}$

IR(KBr) ν cm⁻¹:3445, 2930, 2805, 2367, 2211, 1730, 1605, 1534, 1445, 1414, 1188,

実施例153 目的化合物	出 発 化 合 物	方 法	収率,%	性状/融点/その他
	O O O O O	D P3 (MeOH)	7 5	mp 209-210℃

スペクトルデータ

 $^{1}\mathrm{H}$ MMR (DMSO-d_6, 300MHz) & ppm: 1, 36(s, 3H), 1, 56–1, 65 (m, 2H), 1, 93–1, 97 (m, 2H), 2, 26–2, 40 (m, 3H), 3, 06 (d, J=13, 2Hz, 1H), 3, 18–3, 22 (m, 1H), 3, 20 (d, J=13, 2Hz, 1H), 3, 36–3, 40 (m, 1H), 4, 44–4, 46 (m, 4H), 7, 21–7, 31 (m, 3H), 7, 36–7, 38 (m, 2H), 7, 40 (s, 1H), 7, 43 (s, 1H), 9, 00 (s, 1H), 12, 13 (s, 1H).

IR(KBr) νcm⁻¹:3424, 2936, 2517, 2365, 2214, 1919, 1709, 1626, 1562, 1495, 1427, 1372, 1300, 1225, 1065, 905, 704.

[0567]

【表183】

実施例154	目的化合物	出 発	化合物	方 法	収率,%	性状/融点/その他
NÔN O	OBt.	NÔN C1	OBt	B Pla	5 6	粘稠性油状物質

スペクトルデータ

 $^{1}\mathrm{H}$ NMR (CDC1 $_3$, 300MHz) & ppm: 1. 26 (t, J=7. 0Hz. 3H). 1. 43 (s, 3H). 1. 78–1. 86 (m, 4H). 2. 39–2. 56 (m, 3H). 3. 07 (d, J=13. 5Hz, 1H). 3. 24–3. 28 (m, 1H). 3. 26 (d, J=13. 5Hz. 1H). 3. 42–3. 46 (m, 1H). 4. 14 (q, J=7. 0Hz. 2H). 4. 39–4. 44 (m, 4H). 7. 24–7. 38 (m, 5H). 7. 43 (s, 1H). 7. 52 (s, 1H). 9. 07 (s, 1H).

【0568】合成例57

以下のルートに従って3amを合成した。

[0569]

【化157】

【0570】1) 0.5Mエチニルマグネシウムクロリ ドTHF溶液(104ml、52mmol)に、ベンジ ルアセトン (7g、47.2mmol) を滴下した。次 いで、反応液に無水酢酸(5.36ml、56.5mm o1)を滴下した。反応液に1N HC1水溶液(60 m1)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食 塩水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗 浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下溶媒を留去し た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(へキ サン \rightarrow へキサン:酢酸エチル=8:1)で精製し、1 (9.5g、44mmol、93%) を得た。

 $1: {}^{1}H NMR (CDCl_{3}, 250MHz) \delta pp$ m: 1. 74 (s, 3H), 2. 03 (s, 3H), 2. 09-2. 31 (m, 2H), 2. 62 (s, 1)H), 2. 75-2. 90 (m, 2H), 7. 16-7. 35 (m, 5H).

【0571】2)アセテート(1)(5g、23mmo 1) のTHF (50ml) 溶液に塩化銅(I) (161 mg、1.6mmol)、イソニペコチン酸エチル

(8.71g、55.4mmol)を加え、3時間加熱

還流した。反応液を室温とし、減圧下濃縮した後、エーテルで抽出した。これを、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した後、3N HC1水溶液で抽出した。この水層をエーテルで洗浄後、2N NaOH水溶液および炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン→ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、3am(5.02g、16mmo1、69%)を得た。

[0572] 3 a m; 1 H NMR (CDC l_{3} , 25 0MHz) δ p p m: 1. 25 (t, J=7.0Hz, $\begin{array}{c} 3\, H) \;,\; 1. \;\; 4\, 0 \;\; (s ,\; 3\, H) \;,\; 1. \;\; 7\, 5\, -1. \;\; 8\, 5 \\ (m,\; 2\, H) \;,\; 1. \;\; 9\, 0\, -2. \;\; 0\, 0 \;\; (m,\; 4\, H) \;,\; 2. \\ 2\, 0\, -2. \;\; 3\, 0 \;\; (m,\; 3\, H) \;,\; 2. \;\; 3\, 3 \;\; (s ,\; 1\, H) \;,\\ 2. \;\; 7\, 0\, -2. \;\; 7\, 8 \;\; (m,\; 2\, H) \;,\; 3. \;\; 0\, 0\, -3. \;\; 2\, 1 \\ (m,\; 2\, H) \;,\; 4. \;\; 1\, 3 \;\; (q ,\; J\, =\, 7. \;\; 0\, H\, z\, ,\; 2 \\ H) \;,\; 7. \;\; 1\, 7\, -\, 7. \;\; 2\, 1 \;\; (m,\; 2\, H) \;,\; 7. \;\; 2\, 5\, -\, 7. \;\; 3\, 2 \;\; (m,\; 3\, H) \;. \end{array}$

合成例58

以下のルートに従って3anを合成した。

[0573]

【化158】

【0574】1)ケイ酸ベンジルエステル(1.2g、 $5 \,\mathrm{mmol}$)と、p-hルエンスルホニルメチルイソシアニド($976\,\mathrm{mg}$ 、 $5\,\mathrm{mmol}$)のエーテル($10\,\mathrm{m}$ 1)、DMSO($5\,\mathrm{ml}$)混合溶液をNaH(60%、 $240\,\mathrm{mg}$ 、 $6\,\mathrm{mmol}$)のエーテル($10\,\mathrm{ml}$)懸濁液に滴下し、15分撹拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。得られた結晶をエーテルで洗浄し、 $1(864\,\mathrm{mg})$ 3.12 $\,\mathrm{mmol}$ 0、62%)を得た。

[0575] 1 H NMR (CDC1 $_{3}$, 250MH z) δ p p m : 5. 22 (s, 2H), 6. 76-6. 79 (m, 1H), 7. 23-7. 37 (m, 8H), 7. 44-7. 54 (m, 3H), 8. 40-8. 60 (m, 1H).

2) 1 (864mg、3. 12mmo1)のTHF(10m1)溶液にトリエチルアミン(650μ1、4. 66mmol)、ジメチルアミノピリジン(189mg、1. 55mmol)、pートルエンスルホニルクロリド(711mg、3. 73mmol)を加え、3. 5時間

撹拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル4:1)にて精製し、2(1.29g、3.0mmo1、96%)を得た。

[0576] ¹H NMR (CDCl₃, 250MH z) δ ppm: 2. 43 (s, 3H), 5. 18 (s, 2H), 7. 12 (d, J=2. 7Hz, 1H), 7. 23-7. 41 (m, 12H), 7. 80-7. 84 (m, 2H), 7. 85 (d, J=2. 7Hz, 1H).

3) 2 (2.76g、6.4mmol)のTHF(70ml)溶液にリチウムアルミニウムヒドリド(291mg、7.7mmol)を加え、40分撹拌した。反応液に水(0.3ml)3規定水酸化ナトリウム水溶液(0.3ml)、水(0.9ml)の順に加え上清を濾取した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1→酢酸エチル)にて精製し、3(1.94g、5.9

mmo1、92%)を無色油状物質として得た。

[0577] ¹H NMR (CDC1₃, 250MH z) δ p p m : 2. 41 (s, 3H), 4. 59 (s, 1H), 4. 61 (s, 1H), 7. 23-7. 40 (m, 7H), 7. 43-7. 48 (m, 2H), 7. 80 (d, J=8. 4Hz, 2H).

4) 3 (1.94g、5.9 mm o 1) のジクロロメタン (100 m l) 溶液に二酸化マンガン (7.8g) を加え、7時間撹拌した。反応液をセライトーシリカゲルを用い濾過し、濾液を減圧下濃縮し、4 (1.66g、5.1 mm o l、86%) を得た。

[0578] ¹H NMR (CDC1₃, 250MH z) δ p p m : 2. 44 (s, 3H), 7. 23 (d. J=2. 4Hz, 1H), 7. 33-7. 45 (m, 7 H), 7. 85 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 86 (d, J=2. 4Hz, 1H), 9. 89 (s, 1 H).

5) 4 (1. 66g、5. 1 mmol) のジクロロメタン (50ml) 溶液にトリフェニルホスフィン (2. 68g、10. 2 mmol) を加え、氷冷下、四臭化炭素 (1. 86g、5. 6 mmol) のジクロロメタン (15 ml) 溶液を滴下し、40 分撹拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、シリカ (10g) を加え、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル= $9:1 \rightarrow \text{ジクロロメタン}$) にて精製し、5

(2.33g、4.85mmol、95%) を白色結晶 として得た。

[0579] ¹H NMR (CDCl₃, 250MH z) δ ppm: 2. 43 (s, 3H), 7. 16-7. 17 (m, 2H), 7. 26-7. 43 (m, 7H), 7. 85 (d, J=8. 3Hz, 2H), 7. 90-7. 91 (m, 1H).

2) 5 (616 mg、1.28 mmo1) のTHF (13 ml) 溶液に、-78℃にて、1.59 Mノルマルブチルリチウムへキサン溶液 (2.78 ml、4.42 mmo1) を滴下した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、室温とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン→ヘキサン:酢酸エチル9:1)で精製し、3an(163 mg、0.51 mmo1、40%)を得た。

【0580】 H NMR (CDCl₃, 250MH z) δ p p m : 2. 42 (s, 3 H), 3. 10 (s, 1 H), 7. 25 (d, J=2. 4 Hz, 1 H), 7. 26-7. 38 (m, 5 H), 7. 45 (d, J=2. 4 Hz, 1 H), 7. 65 (d, J=8. 4 Hz, 2 H), 7. 80 (d, J=8. 4 Hz, 2 H). 6 成例 5 9

[0581]

【化159】

【0582】上記の様に特開平6-73025号公報の 記述に従って、4-クロロー6-ニトロキナゾリン2u を5-ニトローアントラニス酸より合成した。

試験例1

<本発明のチロシンキナーゼ阻害剤の評価>本発明のチロシンキナーゼ阻害剤について、チロシンキナーゼ阻害活性および癌細胞増殖阻害作用について評価するため、部分的に精製されたヒトEGF(上皮性細胞増殖因子)受容体チロシンキナーゼ活性測定系およびヒト癌細胞を用いた細胞培養系において試験を行った。さらに、阻害活性の強さを比較、評価するために、特許あるいは文献で開示されている既存のチロシンキナーゼ阻害剤のうち、比較的活性の高いものを同時に試験を行った。

【0583】(1) チロシンキナーゼ活性阻害作用 (測定方法) チロシンキナーゼ活性阻害作用は、ヒト偏 平上皮癌由来のA431細胞株より部分的に精製された EGF受容体を用い、Linda J. PikeらのP roceedings of the Nationa 2 ι

l Academy of Sciences of the U.S.A.79,1433(1982)記載のチロシンキナーゼ活性測定方法を改良して行った。

【0584】詳しい方法は以下の通りである。A431 細胞を牛胎児血清(FBS)10%を含むダルベッコ変法イーグル培地中(DMEM)で37℃、5%炭酸ガス下で培養し、この細胞を10mM N-2-ハイドロキシエチルピペラジノ-N'-2-エタンスルホン酸(Hepes)緩衝液(pH7.4)、0.25Mサッカロース、0.1mM EDTAを含む溶液中でホモジネート後、3000gで5分間遠心分離し、更にその上清を100,000×gで30分間遠心分離を行いA431 細胞膜画分を得、これを酵素源である部分精製EGF受容体として測定に供した。

【0585】上記のA 431細胞膜画分($10\sim15\mu$ g)、 $30\,\mathrm{mM}$ Hepes緩衝液(pH7.7)、 $2\,\mathrm{mM}$ MnCl₂、 $100\,\mu\mathrm{M}$ Na₃ VO₄、および ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解した被検物質

(終濃度1% DMSO)の反応混液に、100ngの EGFを加えた後、合成基質RR-SRCペプチド(Arg-Arg-Leu-Ile-Glu-Asp-Ala-Glu-Tyr-Ala-Ala-Arg-Gly) 75μ g、 10μ M γ - 32 P-アデノシン三リン酸(37Kbp)を加えて反応を開始した。このときの容量は 60μ lである。尚、RR-SRCペプチドは、EGF受容体のチロシンキナーゼの基質となる合成基質となるものであり、srcの遺伝子産物中リン酸化されるチロシン残基を含むアミノ酸配列を有する。

【0586】反応は氷中にて30分間行い、10mg/m1牛血清アルブミンを 6μ 1と20%トリクロロ酢酸を 25μ 1加えて反応を停止し、そのまま氷中に30分間放置した。次に $5000\times$ gで2分間遠心した後、上清を 40μ 1サンプリングしてP81ホスホセルロースペーパーに吸着させた。これを30%酢酸水に15分間浸して固定し、15%酢酸水に15分間浸して洗浄し

(洗浄は4回繰り返し行った)、液体シンチレーションカウンターでP81ホスホセルロースペーパーに付着した ^{32}P のカウントを測定し、この値をAとした。同時に被検物質を添加しない反応、被検物質およびEGF共に添加しない反応のカウントも測定し、A々B、Cとした。これらの値から、チロシンキナーゼ阻害率は、下記の式により求められる。

[0587]

【数1】阻害率(%) = 100-{(A-C)/(B-C)} × 100

【0588】被検物質の添加濃度を変化させて得られた阻害率より IC_{50} 値(50%阻害濃度)を算出した。

(2) 癌細胞増殖阻害作用

(測定方法) ヒト鼻咽喉癌であるKB細胞は、その細胞 表面上にEGF受容体を過剰に保有している。このKB 細胞を用いて、培養癌細胞の増殖に対する被検物質の効 果の検討を以下の方法で行った。

【0589】96well dish上に、KB細胞を 2.5×10^3 cell/wellに播種し、10%FBS, 50 U/mlペニシリン及び 50μ g/mlストレプトマイシン含有DMEM: F12 (1:1) 培地中で、37℃、5%炭酸ガス条件下で1日培養後、DMSOに溶解した被検物質を培地中に添加し(DMSO終濃度<0.1%)、上記条件下で3日間培養した。なお被検物質は24 時間おきに培地と共に交換した。

【0590】生細胞数のカウントは、Michael C. AlleyらのCancerReserch 48,589 (1988) 記載の測定法を参考に、MTT (3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenytetrazolium bromide) 試薬を用い540nmと660nmの2波長の比色定量より求め、その値をaとした。同時に被検物質を加えない時の生細胞数のカウントも測定し、その値をbとした。細胞増殖阻害率は、下記の式により求められる。

[0591]

【数 2 】阻害率(%) = $\{(b-a)/b\} \times 100$ 【0592】被検物質の添加濃度を変化させて得られた阻害率より IC_{50} 値(50%阻害濃度)を算出した。以上の結果を表に示す。表中、Enzは、チロシンキナーゼ阻害率を、Cell1は、細胞増殖阻害率を表わす。

[0593]

【表184】

str-He Mi	/b	I C 50	(µM)
実施例	化 合 物	Enz	Cell
2	N N NBt ₂ ·HCI	14	0. 89
4	Me N N NEt ₂ ·HC1	22	0. 76
6	Me N N NBL ₂	12	0. 23
7	BtO OBt CO2Et	0. 061	7.6
8	N N CO ₂ H	0. 020	2.9

【0594】 【表185】

実施例	化 合 物	ΙC ₅₀ (μΜ)	
		Enz	. C e 1 1
1 0	MeO OMe - HC1	0. 003	1.4
1 2	N N N N MeO OMe	0. 014	2
15	Me NEt 2*HC1	1.7	8.0
16	MeD ONe Me	0. 080	23. 4
1 8	N N NEt ₂ -HCI	1.2	0. 12

【0595】 【表186】

実施例	化 合 物	ΙC ₅₀ (μM)	
		Enż	Cell
2 0	N N NBt 2*HC1	0.031	0.18
2 1	MeO OMe	0. 013	6.1
2 2	MeO OMe F	0. 0054	0.66
2 6	MeO OMe NEt 2	7. 3	6. 2
2 7	MeO OMe NEt2	1. 1	0. 78

【0596】 【表187】

実施例	化 合 物	1 C 50 (μM)	
		E n z	Cell
2 8	MeO OMe	0, 015	2.2
2 9	C1 N N NEt ₂ MeO OMe	4.6	0.5
3 2	MeO OMe NEt 2	0. 20	4.6
3 3	MeO OMe OH	0. 0087	0.62
3 4	MeO OMe OAc	0. 013	0. 44

【0597】 【表188】

実施例	化 合物	Ι C ₅₀ (μM)	
		E n z	Cell
3 5	MeO OMc	0. 026	25. 9
3 6	Me9 OMe NBt 2	0. 0024	1.5
3 7	MeO OMe NEt 2	0.24	1. 4
3 9	MeO OMe NBt ₂	0. 073	1.6
4 0	MeO OMe CO ₂ Me	9, 6	1

【0598】 【表189】

実施例	化 合 物	I C 50 (μM)	
		Enz	Cell
4 1	NH2 N N NEt ₂ NO ₂	2. 0	0.15
4 4	H ₂ N NO ₂ NEt ₂	0, 28	0. 29
4 5	N N NEt ₂	1.6	<0 . 5
4 7	C1 NN NEt2	1.4	0. 25
4 9	BtO OEt NEt ₂	0.0068	2.9
		表190】	'

[0599]

city Mar (Ta)	the A Min	I C 50	(µM)
実施例	化 合物	Enz	Cell
5 0	N N NBt ₂	0.043	0. 27
5 1	N N CO ₂ Bt	14	0. 20
5 2	RtO OBt	0.044	1.9
5 4	N N N COOH	2. 9	8.9
5 6	N N Me N HC1	0.019	2. 4

【0600】 【表191】

etate (SI	化 合 物	ΙC ₅₀ (μΜ)	
実施例	16 E 199	Enz	Cell
5 7	COOEt COOEt	0. 77	4. 0
5 9	Eto N Bt N COOMe	0. 0058	2. 6
6 0	Eto OEt COOH	0.0063	1.6
6 2	Eto OEt CO ₂ Me	0, 019	1.2
6 3	EtC OEt CO ₂ H	0. 013	11.0

[0601]

【表192】

	The A Mar	I C 50	(µM)
実施例	化 合物	Enz	Cell
6 4	iPro iPro COORt	0. 20	8.8
6 5	iPrO iPrO COOH	0.021	3. 6
8 6	NH NO ₂ COOBt	>100	0. 17
6 7	H ₂ N N COORt	1.7	0.14
6 8	H ₂ N NO ₂ COOH	1.3	7.2

【0602】 【表193】

etritte (D)	/L A \$6	1 C ₅₀ (μM)	
実施例	化 合物	Enz	Cell
6 9	N N N O Me	0, 097	0.6
7 0	Bt9 OBt NEt2	0. 044	8.3
7 1	Bt0 Bt0 F	0. 015	9.3
7 2	N N N CO ₂ Et	51	17. 1
7 3	E10 OEt OEt	0. 25	11. 3

【0603】 【表194】

strike (C)	実施例 化 合 物	I C 50	(μM)
夫他们		E n z	C e 1 1
74	RtO OBt OH	0. 062	2.10
7 5	BtO OEt N O COOH	0. 013	19. 0
76	MeO OMe COOBt	0. 091	
7 7	MeO OMe	0. 033	7. 6
7 8	N COOBt	5. 0	0, 97

【0604】 【表195】

±++-/DI	実施例 化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
天他例		Enz	Cel1
7 9	BtO OEt F	0. 0059	4, 2
8 0	NH2 N N N COOK OEt	0, 37	15. 1
8 1	Bt0 OEt N COOBt	0, 026	10
8 2	BtO OEt N COOH	0, 018	>100
8 3	E tO OEt COOEt	5. 9	38. 6

	実施例 化 合 物	I C 50	(μM)
実施例		Enz	C e 1 1
8 4	EtO OBt COOH	10	>100 (57. 1)
8 5	N N COOH	0. 53	5. 2
8 6	N N OEt	0.18	6.3
8 7	N N OH NMe ₂	0. 073	0. 073
8 8	ELO OBt N COOH	0. 086	>100

【0606】 【表197】

±+6-/2	化 合 物	I C 50 (μM)	
実施例	化 合物	E n z	Cell
8 9	BtO OEt N COOEt	0.041	37. 5
90	ELO OBT	~0.01	46.5
9 1	Bt0 OBt	0. 16	10
93	F N N NBt 2 OMe HC1	0.19	0. 23
9 4	NHAC N N NEt 2	5. 1	2.8

【0607】 【表198】

	//- A #5	I C 50	(μM)
実施例	化 合物	Enz	C e 1 1
9 6	OMe N N NBt ₂ MeO OMe HC1	3. 0	1.4
9 7	OH N N NBt ₂	101	>100
9 9	MeO OMe COOH	88	5. 4
1 0 0	B to OBt CONHCN	0. 025	23. 2
101	BtO OEt Et COO(CH ₂) ₆ Me	1. 2	10. 3

【0608】 【表199】

ctode rol	/l. △ ste	I C 50	(μM)
実施例	化 合物	Enz	Cell
1 0 Ž	EtO OBt CONH2	0. 0059	6.5
103	N N COOH	0. 924	0. 36
105	N N COO(CH ₂) ₁₄ Me	31	7.1
106	N N CONH ₂	0. 012	4, 3
107	Eto OBt DOWN	0. 044	

444	(le 🛆 35m	I C 50 (μM)	
実施例	化 合 物	Enz	C e 1 1
108	MeO OMe	10	
109	N HOOC ONE	0. 18	7.4
110	N N COOH	0. 018	1.9
111	MeO OMe P	0.0074	1.8
113	E LO OBt COOH	0. 0084	0. 70

【0610】 【表201】

-t-46-751	/le ∆ Ster	I C 50 (μM)	
実施例	化 合 物	Enz	Cell
115	B to OB t COOH	0. 0097	0.36
116	EtO OEt C1	0. 051	0. 45
118		0.081	1.1
120	B to OB t COOH	1. 4	2. 1
122	B to OBt COOH	0.12	0. 32

【0611】 【表202】

+#:A	化 合 物	I C 50	(μM)
実施例	化 合 物	E n z	Cell
124	B to OB t COOH	0. 074	0.6
1 2 5	BtO OEt P	0. 011	~80
126	Bt0 OBt H COOH	0. 0093	45. 4
129	E FO OE F	1. 7	0. 62
132	EtO OEt N	0. 14	0. 45

	実施例 化 合 物	I C 50 (μM)	
夫配例	16. 合物	E n z	Cell
134	BtO OBt COOEt	0. 76	26. 4
135	BtO OBt N COOH	> 0. 1 (T/C39%)	
136	N N H N S O 2	2. 1	3.9
137	BtO OBt N Me	0. 24	0.09
138	E to OE t COOH	0.042	

【0613】 【表204】

eto lii- IDI	11. A \$5m	I C 50	(µM)
実施例	化 合物	Enz	Cell
139	BtO OBt H	0. 032	2. 8
140	BtO OBt H	0. 028	1.8
141	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	0. 035	12. 2
1 4 2	Bt0 OEt H COOMe	0. 032	10.0
144	BtS OEt H COOH	0. 012	0.7

【0614】 【表205】

実施例	化 合物	Ι C 50 (μM)	
		Enz	Cell
145	EtO OEt	1.6	1.7
1 4 6	EtO OEt	>1	2. 2
147	N N OEt	>1	1.7
148	O COOBt	0. 42	2. 1
149	O O Et COOMe	0. 017	7.8

【0615】 【表206】

≠ +4:#1	化 合物	I C 50	(μM)
実施例	化合物	Enz	Cell
150	COOH	0. 13	2.5
151	COOH	0. 30	1.1
152	N COORt	>0.1	2.8
153	N N COOH	0.18	
	Bt0 OBt C00Et	-0.1 (T/C52 %)	17. 4

[0616]

【発明の効果】本発明のエチニルピリミジン誘導体は、 強力なチロシンキナーゼ阻害活性及び癌細胞増殖抑制作 用を有するので、制癌剤、免疫抑制剤、血小板凝集阻害 剤、動脈硬化治療薬、抗炎症剤、または癌細胞増殖抑制 薬として有用である。

【表207】

実施例	The A Min	I C 50 (μM)	
	化 合物	Enz	Cell
i	BtO OBt COOH	0. 017	6.1
	EtO OBt COORt	0. 057	4. 4
	Bt0 OBt COOMe	0. 017	
	NO ₂ COOEt	>1 (T/C96%)	1. 3

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	F I	
A 6 1 K 31/52	ACB	A 6 1 K 31/52	АСВ
31/535	ABC	31/535	ABC
C 0 7 D 239/42		C O 7 D 239/42	Z
239/62		239/62	
239/78		239/78	
401/06	2 3 9	401/06	239
403/06	207	403/06	207
405/12	2 3 9	405/12	239
405/14	2 1 1	405/14	$2\ 1\ 1$
417/06	2 3 9	417/06	239
471/04	108	471/04	108Z
	1 1 7		1 1 7 Z
473/00		473/00	
475/00		475/00	
487/04	1 4 4	487/04	$1\ 4\ 4$
	1 4 8		1 4 8
491/048		491/048	
491/056		491/056	

(72)発明者 鈴木 毅

神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地 三菱化学株式会社横浜総合研究所内

(72) 発明者 大矢 淳

神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地 三菱化学株式会社横浜総合研究所内

(72)発明者 原 啓人

東京都千代田区丸の内二丁目5番2号 三 菱化学株式会社医薬カンパニー内